

# Profilassi antitromboembolica in chirurgia artroscopica

## LA MALATTIA TROMBOEMBOLICA IN CHIRURGIA ARTROSCOPICA

Negli ultimi anni la chirurgia artroscopica ha avuto notevole sviluppo soprattutto nel trattamento della patologia del ginocchio e della spalla. Anche se le procedure artroscopiche sono considerate, "a basso rischio", alcune delle complicanze che possono insorgere sono potenzialmente gravi anche per la vita del paziente.

Gli studi eseguiti, retrospettivi e prospettici, riportano risultati eterogenei, evidenziando anche dati allarmanti. Gli eventi tromboembolici sono tra i più dannosi per il paziente, seguiti dagli eventi infettivi. Le complicanze tromboemboliche possono mettere in serio pericolo la vita del soggetto (1-4).

Le malattie tromboemboliche (TE) possono manifestarsi come trombosi venosa associata o meno ad embolia polmonare (EP).

La trombosi venosa (TV) insorge a seguito dello sviluppo di un coagulo all'interno di una vena. A livello dell'arto inferiore la localizzazione può essere prossimale, poplitea o distale. L'embolia polmonare è causata da un agglomerato di fibrina, globuli rossi e piastrine staccatosi da un trombo; il letto vascolare polmonare viene occluso in modo più o meno completo con la compromissione del parenchima polmonare stesso.

La maggior parte degli studi sulla trombosi postoperatoria prende in considerazione soltanto la TVP: tuttavia è più corretto parlare di TV postoperatoria includendo in tale definizione anche le trombosi superficiali. Il 20% degli eventi trombotici superficiali può dare origine ad una TVP, potenzialmente fonte di EP (1-4). Per poter attivare una prevenzione mirata, soprattutto in campo ortopedico

è importante comprendere i meccanismi fisiopatogenetici delle TV, i fattori scatenanti e predisponenti (5).

### Fisiopatologia

Alla base delle trombosi vi è la triade di Virchow descritta nel 1864 e tuttora attuale, costituita da:

- alterazione della parete vasale
- stasi venosa
- ipercoagulabilità.

#### *Alterazione della parete vasale*

Il danno dell'endotelio dovuto ad uno stato infiammatorio e/o a metodiche utilizzate per il trattamento ortopedico può stimolare l'inizio del processo coagulativo con il rilascio di mediatori specifici.

#### *Stasi venosa*

È favorita dall'immobilizzazione post-operatoria che porta ad una riduzione dello stimolo meccanico della pompa muscolare. I fattori procoagulativi tendono a concentrarsi dove il flusso è rallentato. Può essere considerata il maggior fattore predisponente la TVP.

#### *Ipercoagulabilità*

Esistono alcune caratteristiche ematologiche tipiche di ogni individuo, quali trombocitosi, disturbi del sistema coagulativo, patologie autoimmuni, che possono essere considerate trombogeniche.

### Formazione del trombo

La cascata coagulativa, che porta alla formazione del trombo, può essere attivata in due modi (6):

- attraverso la via estrinseca o tissutale, dal contatto del sangue con il fattore tissutale, una proteina di membrana presente nella maggior parte dei tessuti extravascolari ma normalmente assente nel sangue e sull'endotelio vasale intatto. Mediante questa via, si forma un complesso tra il fattore VIIa, il calcio ed il fattore tissutale che agisce direttamente sull'attivazione del fattore X.
- attraverso la via intrinseca o fase di contatto, dall'attivazione di fattori di contatto del plasma: il fattore XII, il chinogeno ad elevato peso molecolare (HMWK) e la precallieina (PK), venuti a contatto con il collagene vascolare sub-endoteliale, si attivano vicendevolmente. Il fattore XII attivato (XIIa) catalizza l'attivazione del fattore XI a XIa il quale può agire sul fattore IX. Il fattore IXa insieme al calcio, ai fosfolipidi ed al fattore VIIIa del plasma favorisce la formazione del fattore Xa dal fattore X.

Le due vie convergono in una via comune con l'attivazione del fattore X. Il fattore Xa, con l'azione di calcio, fosfolipidi e fattore Va, determina la trasformazione della protrombina in trombina, deputata al clivaggio del fibrinogeno in fibrina. Le molecole di fibrina creano una struttura tridimensionale stabilizzata dal fattore XIIIa: questa rete con consistenza di gel, adesa alla parete del vaso, intrappola e trattiene globuli rossi e piastrine dando origine al trombo.

Esistono meccanismi a feed-back per modulare la cascata coagulativa; la trombina si lega alla trombomodulina presente sulla superficie delle cellule endoteliali dei piccoli vasi, neutralizza la propria attività pro-coagulante e attiva la proteina C.

La proteina C fa parte degli anticoagulanti naturali, proteine in grado di contrastare la cascata coagulativa per mantenerne il controllo. Gli anticoagulanti naturali sono:

- Antitrombina III (ATIII) che legandosi all'eparansolfato sulle cellule endoteliali neutralizza la trombina ed i fattori XIa, IXa e Xa.
- Proteina C (Pr. C), che attivata dal legame trombina-trombomodulina inattiva i fattori Va e VIIIa in presenza di proteina S e fosfolipidi, inibendo la formazione di trombina.

- Proteina S in grado da sola di inibire il complesso protrombinasi (fattori Xa, Va e fosfolipidi), deputato alla conversione della protrombina (fattore II) a trombina ed il complesso tenasi (fattore IXa, VIII e fosfolipidi) che attiva il fattore X.

Una diminuita attività dell'ATIII comporta una minor neutralizzazione della trombina; una riduzione dell'attività delle proteine C ed S diminuisce il controllo sulla formazione della trombina stessa.

### Indici ematici della coagulazione

La cascata coagulativa ci serve per comprendere gli esami di laboratorio utilizzati per il monitoraggio della coagulazione:

- tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT): misura il tempo di attivazione della via intrinseca mediante il contatto del sangue con il vetro e con altre superfici cariche negativamente.
- tempo di protrombina (PT): valuta l'attivazione della cascata coagulativa secondo la via estrinseca e richiede l'aggiunta del fattore tissutale al plasma citrato. Il PT è sensibile alla riduzione dei quattro fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (V, VIII, X, protrombina); tale valore è di estrema importanza per il monitoraggio della terapia con anticoagulanti orali (Warfarin e Acetumarolo). A causa della variabilità dei reagenti usati per la determinazione del PT è stato messo a punto un sistema di standardizzazione dei risultati conosciuto come INR (International Normalized Ratio) a cui attualmente tutti i laboratori fanno riferimento.

### Fattori di rischio

Esistono fattori di rischio, ereditari ed acquisiti, che devono essere evidenziati al fine di eseguire una corretta anamnesi ed attuare le procedure necessarie a ridurre l'eventualità di un evento trombotico.

Questi fattori possono essere legati al paziente, ad eventuali malattie, alle procedure eseguite o a terapie in atto.

Tra i fattori ereditari citiamo la presenza del fattore V di Leiden (APC resistance) e la mutazione del gene della protrombina per la loro ricorrenza significativa nella popolazione.

L'APC resistance è una mutazione del gene del fattore V. Questa mutazione coinvolge uno dei siti di legame della proteina C e comporta una minore sensibilità del fattore V alla stessa con un aumento della produzione di trombina. Inoltre il fattore V Leiden è cofattore meno efficace per la proteina C nella reazione di inattivazione del fattore VIII. L'APC resistance si manifesta in vitro con un mancato allungamento dell'aPTT ad opera della proteina C.

La mutazione del gene della protrombina è associata ad un aumento dei livelli plasmatici di protrombina con conseguente aumento della produzione di trombina ed un'alterata funzionalità della proteina C.

Altre cause più rare di trombofilia ereditaria sono i deficit di ATIII, di proteina C e di proteina S.

I pazienti affetti da questo tipo di deficit sono maggiormente a rischio di sviluppare un evento trombotico dopo un intervento chirurgico, a seguito di un periodo di immobilizzazione, durante una gravidanza o per uso di estrogeni. Il rischio più elevato di trombosi venosa si verifica nei pazienti affetti da deficit di ATIII e corrisponde a 0,87-1,6% per anno; il rischio minore, pari a 0,25-0,45% per anno, è stato riscontrato nei soggetti portatori del fattore V di Leiden in eterozigosi (7).

I soggetti affetti dalla mutazione del gene della protrombina, deficit di proteina C o S, presentano un'incidenza annua di TV rispettivamente di 0,55%, 0,43-0,72% e 0,5-1,65%(8). L'uso di contraccettivi orali in donne affette da trombofilia ereditaria aumenta il rischio di sviluppare TV di 3,8 volte rispetto a quelle sane, questo rischio sale a 34,7 volte se le donne sono portatrici eterozigoti di fattore V di Leiden (9). Alcuni studi hanno calcolato un rischio pari al 27% per anno nelle donne con deficit di ATIII che assumevano estrogeni contro un 3,4% all'anno in coloro che non ne facevano uso (10).

Anche le terapie ormonali sostitutive, in donne sane, possono aumentare il rischio di TV da 2 a 4 volte, con un decremento del rischio dopo un anno di trattamento. Nelle donne con deficit di ATIII o APC resistance

il rischio è ulteriormente aumentato (11).

Il rischio di recidive risulta essere più frequente nei soggetti portatori di disordini genetici della coagulazione (12).

Esistono fattori di rischio acquisiti collegati ai traumi, all'età avanzata, alle neoplasie, ai deficit neurologici e all'assunzione di alcuni farmaci (8).

Un discorso a parte va fatto per le EP in presenza di TV. Questo evento dipende soprattutto dalla sede del trombo; il rischio embolico pare maggiore per localizzazioni delle TV nelle vene superficiali e profonde dell'arto inferiore (come il tratto femoro-iliaco-cavale). Il tipo di trombo, l'età del paziente, l'impedimento alla mobilizzazione precoce, il tipo e la durata di un eventuale intervento chirurgico e la presenza di fattori predisponenti influenzano il fenomeno di embolizzazione. La correlazione tra TV e prolungato tempo di ischemizzazione con laccio pneumatico è dibattuta (13). Esistono studi che dimostrano un aumento della fibrinolisi fino a 30 minuti dopo il rilascio del laccio (14). Quando è presente in anamnesi una pregressa TVP l'uso del laccio può determinare un'incidenza doppia di TVP (15).

## Epidemiologia

La chirurgia ortopedica maggiore (protesica di anca e ginocchio e per frattura di collo femorale) costituisce situazione a rischio elevato di complicanza tromboemolica. L'incidenza di TEV in assenza di profilassi per tali interventi è nota: l'indagine flebografica dimostra incidenza di TEV intorno al 50% per la protesizzazione dell'anca, tra 50 e 60% per l'impianto di protesi totale di ginocchio e tra 45 e 50% per la chirurgia delle fratture del 1/3 prossimale del femore (16).

L'incidenza di fenomeni tromboembolici in chirurgia artroscopica è riportata in letteratura con dati numerici discordanti. Lo studio retrospettivo dell'AANA(1) pubblicato nel 1986 è il più rilevante dal punto di vista numerico; la frequenza di insorgenza di TVP rilevata clinicamente su 395.566 casi artroscopici esaminati si aggira intorno allo 0,17%. Altri studi retrospettivi ef-

fettuati tra la fine degli anni 80 e 90 hanno riportato tassi di incidenza di TVP sintomatiche compresi tra 0,1 e 4,2% (17-21). A metà degli anni 90 a fronte di questi dati non si riteneva indispensabile una profilassi anti-tromboembolica in pazienti sotto i 40 anni (17).

Studi più recenti hanno riscontrato valori nettamente superiori su campioni di pazienti esaminati in modo più approfondito. Il controllo ecodoppler dopo trattamento artroscopico ha portato i tassi d'incidenza su valori più elevati per la maggior sensibilità dell'indagine. Wirth (22) ha riscontrato il 7,18% di positività con reperto ecografico. Nel 1999 Jaureguito ha segnalato un aumento dell'incidenza di TVP mediante studi prospettici (2,9%) rispetto a quelli retrospettivi (0,24%) (21). Dahl (23) ha selezionato 239 pazienti per l'assenza di profilassi riscontrando in tale campione il 2,9% di casi positivi per complicanze TE; Wirth nel 2001 ha riportato il 4,1% su 262 pazienti senza profilassi e lo 0,9% su 262 pazienti sottoposti a profilassi (22). Il dato più eclatante è stato riportato da Schippingner nel 1998 con il 12% di eventi TE su 101 pazienti sottoposti a profilassi e studiati con ecodoppler (24).

Un trial prospettico randomizzato pubblicato nel 2002, evidenzia un'incidenza di TVP del 15,6% nei pazienti non sottoposti a profilassi e dell'1,5% nei pazienti trattati con LMWH nei 30 giorni successivi all'intervento (25).

Bisogna sottolineare che in tutti questi studi non ci sono distinzioni tra gli interventi chirurgici di artroscopia maggiore, che prevedono anche l'utilizzo di mezzi di fissazione e tempistiche operatorie prolungate, e gli interventi chirurgici di artroscopia minore, quali le semplici meniscectomie.

## Diagnosi

La diagnosi di TVP si basa sull'uso di diverse metodiche: ultrasonografia, flebografia, TC spirale, angioRMN e pletismografia ad impedenza.

L'ultrasonografia è la metodica di scelta per la diagnosi di TVP dell'arto inferiore. L'esame fornisce informazioni morfologiche e flussimetriche legate alla presenza del trombo che appare come una zona ecogena in una

zona fisiologicamente anecogena. L'ultrasonografia a compressione presenta una specificità del 98% ed una sensibilità del 97%, ma quest'ultima scende nei casi di TVP distali (26). Il vantaggio di questa metodica è dato dalla sua diffusione, dalla non invasività e dall'accuratezza (27, 28). La flebografia si esegue iniettando un mezzo di contrasto radio-opaco a livello di una vena dorsale del piede per evidenziare il flusso venoso dell'arto inferiore; da molti viene considerato il gold standard nella diagnosi delle TV, ma si tratta di un esame invasivo che può creare disagio al paziente (27). Sono state segnalate reazioni anafilattiche al mezzo di contrasto e nel 2-4% dei casi è stata riscontrata una trombosi indotta dal contrasto stesso (29). La TC-spirale si fonda sull'acquisizione progressiva di dati durante la rotazione continua del tubo radiogeno con movimento a velocità costante del tavolo portapaziente. Si tratta di un'indagine rapida, riproducibile e poco invasiva con una sensibilità superiore al 95% e una specificità superiore al 97% (27, 30). L'angio-RMN permette immagini in tre dimensioni e viene utilizzata al pari della TC-spirale con costi e tempi simili e non competitivi con l'ultrasonografia e la flebografia (27, 30). Le ultime due metodiche, associate a mirati esami di laboratorio, risultano essere indispensabili per conferma diagnostica di EP.

La diagnosi della TVP può avvalersi della valutazione dei D-dimeri plasmatici che derivano dalla degradazione della fibrina ad opera della plasmina con una sensibilità pari a più del 90% ma con una bassa specificità. Il dosaggio plasmatico dei D-dimeri viene usato per il loro alto valore predittivo negativo; esclude la TVP in caso di valore normale, non conferma la diagnosi in caso di valore alterato (30, 31).

## PROFILASSI ANTITROMBOEMBOLICA IN CHIRURGIA ARTROSCOPICA IN ITALIA: ANALISI DEI DATI DI 395 CENTRI NAZIONALI

Alla luce della mancanza, in Italia e a livello internazionale, di linee guida inerenti la profilassi antitromboembolica (ATE) nella pratica artroscopica, è stato inviato a tutti i centri artroscopici italiani conosciuti un que-

stionario per raccogliere dati sulla incidenza di TVP, di complicanze ad essa correlate e sull'adozione di profilassi antitromboemolica in chirurgia artroscopica. Contemporaneamente è stata indagata la presenza di complicanze settiche e il grado di adesione alle LG per la profilassi antibiotica in chirurgia artroscopica. I dati ottenuti dai 395 Centri (Fig. 1) che hanno risposto all'indagine, sono stati elaborati dal Dott. Bruno Mario Cesana dell'Istituto di *Biostatistica* di Milano. Il questionario (appendice 1) consta di due parti; la prima parte raccoglie dati sulle complicanze TE e sull'esecuzione di profilassi ATE, la seconda sulle complicanze settiche e l'adozione di profilassi antibiotica. I risultati ottenuti sono eterogenei e evidenziano una non univoca linea di condotta nell'ambito della profilassi ATE così come in quella antibiotica. La chirurgia artroscopica è molto praticata; è stimabile infatti in un numero superiore ai 110.000 interventi chirurgici annui in Italia, con predominanza di artroscopie maggiori e minori di ginocchio. Riportiamo di seguito i risultati otte-

nuti dopo l'elaborazione dei questionari che analizzano il comportamento generale sul territorio nazionale e anche suddividendolo in Nord, Centro e Sud.

### Numero di interventi

La maggior parte dei centri (46,9%) effettua molti interventi annui (> 200) di artroscopia di ginocchio sia maggiore che minore di ginocchio (Fig. 2). Dai dati ottenuti si evince che i centri che effettuano un maggior numero di interventi di chirurgia maggiore tendono ad eseguire anche un maggior numero di interventi di chirurgia minore ( $p = 0,001$ ).

La distribuzione del numero di interventi risulta statisticamente diversa ( $p = 0,001$ ) nelle tre zone italiane, questo per quanto riguarda gli interventi di artroscopia minore: al Nord troviamo che la classe > 200 interventi è la più rappresentata, al Centro le classi > 200 e 100-200 sono equamente rappresentate, infine al Sud è più rappresentata la classe > 200.

Questo non vale per gli interventi di chirurgia artroscopica maggiore dove la distribuzione non risulta statisticamente significativa.

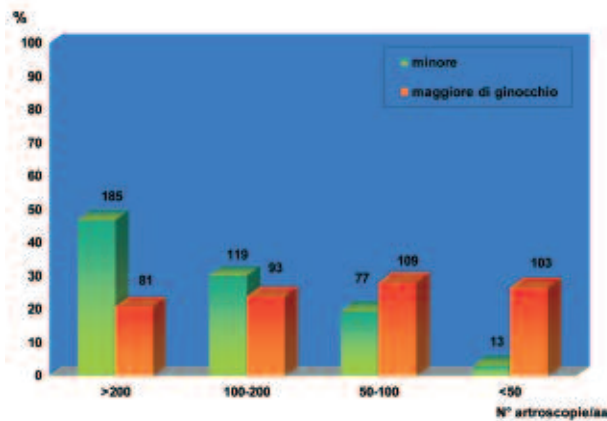
**Figura 1** - Centri che hanno risposto all'indagine



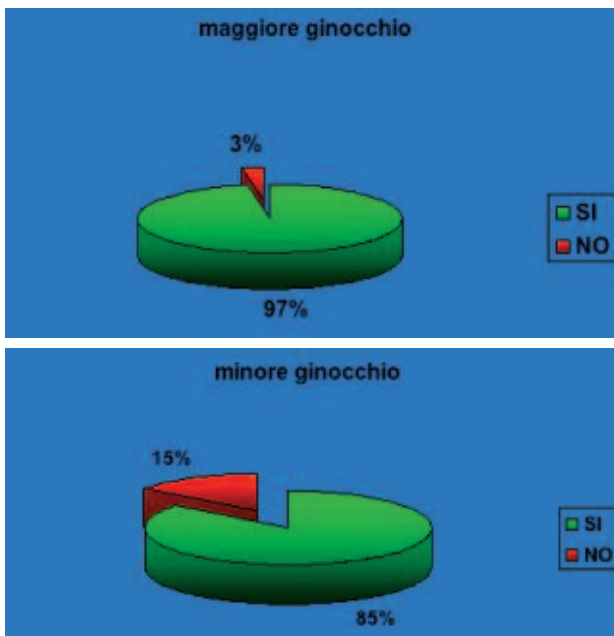
### Numero di Centri che eseguono profilassi ATE

La profilassi ATE è effettuata con maggior frequenza nell'artroscopia maggiore di ginocchio (97,2%), seguita da quella minore (85,5%) (Fig. 3), mentre tali percentuali si riducono nelle altre categorie prese in esame (55% per la caviglia, 26% per l'anca e 29% per l'arto superiore); dati legati sicuramente al fatto che non tutti i Centri eseguono tali procedure (Fig. 4).

**Figura 2** - Interventi in artroscopia di ginocchio: minore e maggiore



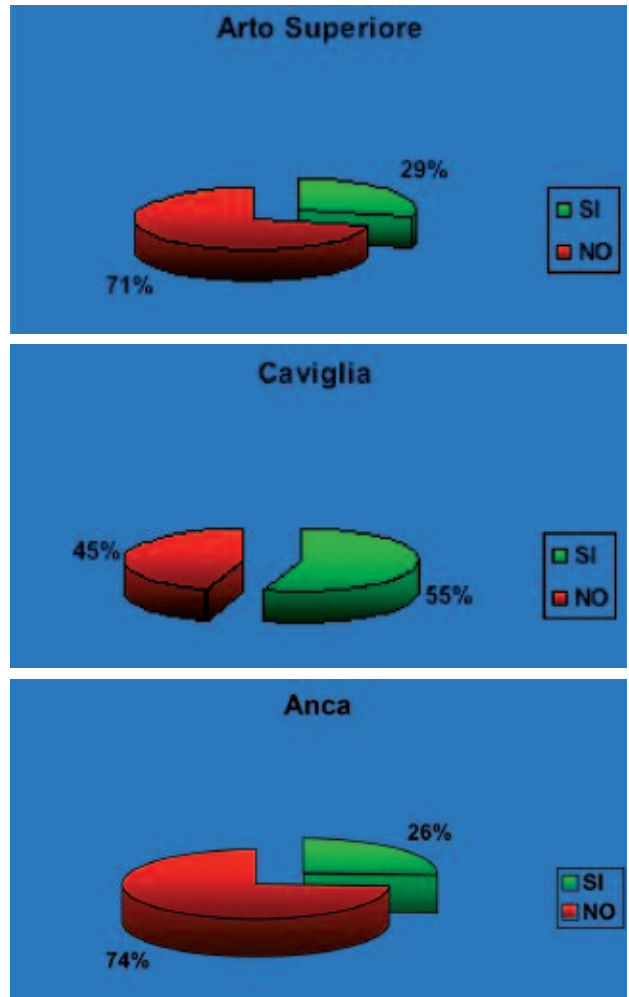
**Figura 3** - Profilassi ATE in artroscopia di ginocchio, maggiore e minore



**Complicanze TE**

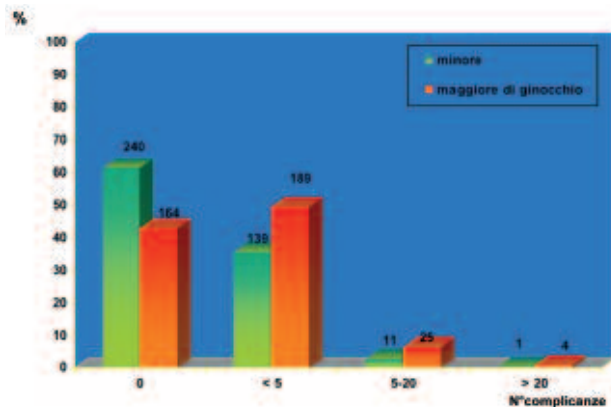
Non si riscontrano complicanze TE (quali embolia polmonare e trombosi venose profonde) nel 64,2% dei centri in artroscopia minore e nel 42,2% in chirurgia

**Figura 4** - Profilassi ATE in artroscopia di arto superiore, caviglia e anca



maggiore. Meno di 5 complicanze all'anno si registrano nel 49,48% dei centri in artroscopia maggiore e nel 35,55% in artroscopia minore (Fig. 5). Solo il 7,59% dei Centri in chirurgia maggiore e il 3,07% dei Centri in chirurgia minore riferisce più di 5 complicanze all'anno (p = 0,001). Non si evidenzia una differente distribuzione nelle tre zone italiane (p = 0,538).

**Figura 5** - Frequenza delle complicanze



**EP sintomatiche**

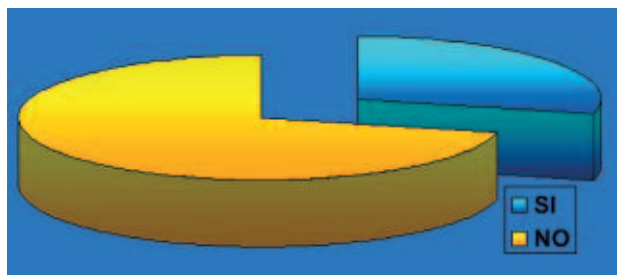
Il 71,1% dei Centri riferisce di non aver mai registrato casi di embolia polmonare sintomatica, a fronte di un 28,9 % che ha riscontrato l'evento almeno una volta (Fig. 6).

In 65 Centri si registra in media un caso di embolia polmonare sintomatica all'anno, ma come atteso la prevalenza decresce con l'aumento del numero medio annuo di complicanze (Fig. 7).

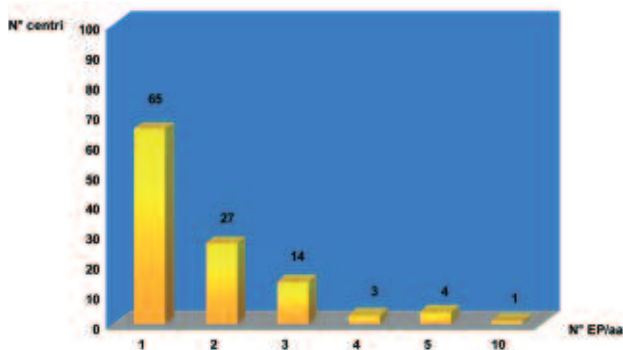
**TVP dell'arto superiore**

L' 88,1% dei Centri non riferisce casi di TVP (Trombosi Venosa Profonda) dell'arto superiore a seguito di in-

**Figura 6** - Casi di embolia polmonare sintomatica



**Figura 7** - Casi di embolia polmonare (EP) in un anno



tervento artroscopico sulla spalla (Fig. 8).

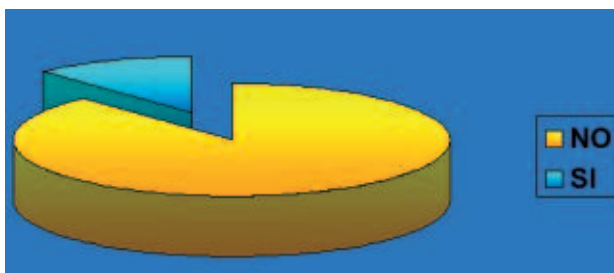
In 47 Centri si riscontra un evento tromboembolico a livello dell'arto superiore all'anno ed anche in questo caso si evidenzia un decremento della prevalenza con l'aumento del numero medio annuo di complicanze (Fig. 9).

**Complicanze relative all'uso di farmaci per la profilassi ATE (Anti Trombo Embolica)**

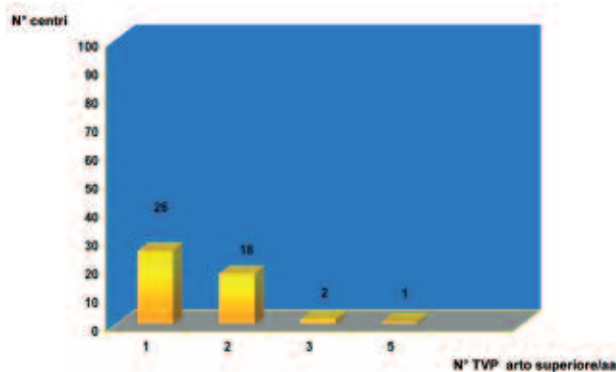
Il 60% dei Centri registra una o più complicanze legate all'uso di farmaci per la profilassi ATE (Fig. 10). Le complicanze legate alla profilassi ATE sono: nel 72,3% emartro, nel 51,5% ematoma nel 29,4% sanguinamento dalla ferita, e nel 14,5% altro, dove con altro si intende shock anafilattico e reazioni cutanee (Fig. 11).

Si evidenzia una differente distribuzione nelle tre zone

**Figura 8** - Casi di TVP riferiti in artroscopia di spalla



**Figura 9** - Casi di TVP a livello dell'arto superiore in un anno



italiane ( $p = 0,001$ ), in quanto al Sud la percentuale dei centri che hanno risposto “sì” (46,1%) è inferiore rispetto al Nord (60%) e al Centro (74,5%).

Non esiste una differenza della prevalenza del tipo di complicanza nelle tre zone italiane.

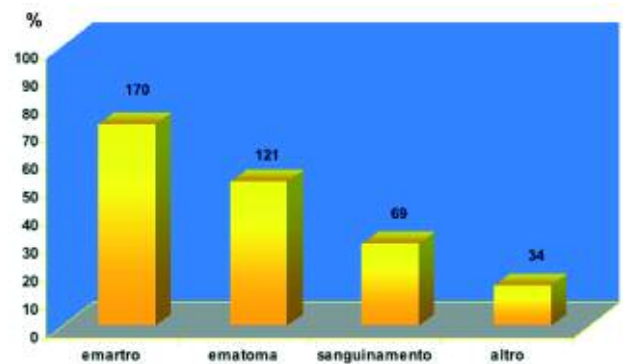
### Criteria di inclusione per la profilassi ATE

Le risposte affermative alle domande “la somministriamo indistintamente a tutti” e “riferimento a linee guida generali ortopediche” rendono non valide le risposte alle domande relative ad eventuali fattori di rischio (durata dell'atto operatorio, età, obesità, varici, ecc.). Nel caso specifico della domanda “riferimento a linee guida generali ortopediche” la risposta affermativa porta a confermare il fatto che alcuni fattori di rischio sono considerati.

**Figura 10** - Complicanze dovute all'uso di farmaci per la profilassi ATE



**Figura 11** - Diverse tipologie di complicanze legate alla profilassi ATE

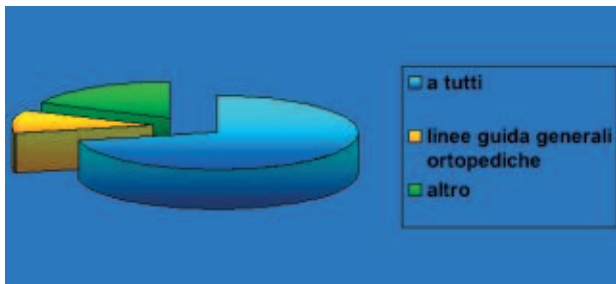


Si sono analizzati insieme i quesiti prima elencati che portano al seguente risultato: il 71,5% dei Centri somministra la profilassi antitromboembolica indistintamente a tutti, il 10,4% la somministra seguendo linee guida generali ortopediche, la restante parte dei centri riferisce di non somministrarla o di seguire criteri di inclusione in modo eterogeneo (Fig. 12). I dati relativi ai singoli criteri di inclusione non sono statisticamente significativi, ma quelli che maggiormente sono presi in considerazione sono: la varicosità, i precedenti tromboembolici, la familiarità per TVP, l'immobilizzazione post-operatoria, l'uso del laccio, l'obesità e l'insufficienza cardiaca (Fig. 13).

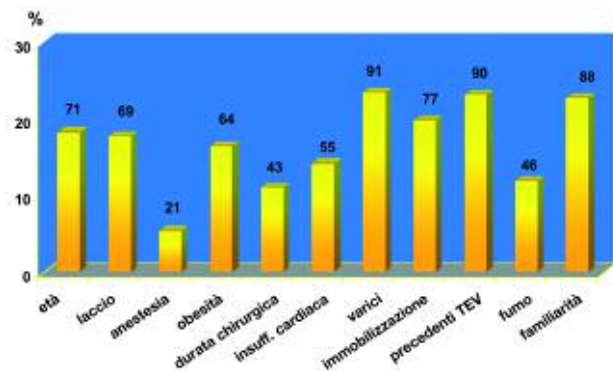
### Farmaci di scelta per la profilassi ATE

Le eparine a basso peso molecolare (LMWH) sono le molecole maggiormente utilizzate. Le LMWH sono somministrate come unico farmaco per interventi di chirurgia maggiore artroscopica nell' 81,3% dei Centri e per la chirurgia minore nel 79,5% dei Centri. Il 3,3 % utilizza due farmaci associati per interventi di chirurgia maggiore e minore. Le preferenze sull'uso dei diversi farmaci sono illustrate nel grafico (Fig. 14).

**Figura 12** - Criteri di somministrazione della profilassi ATE



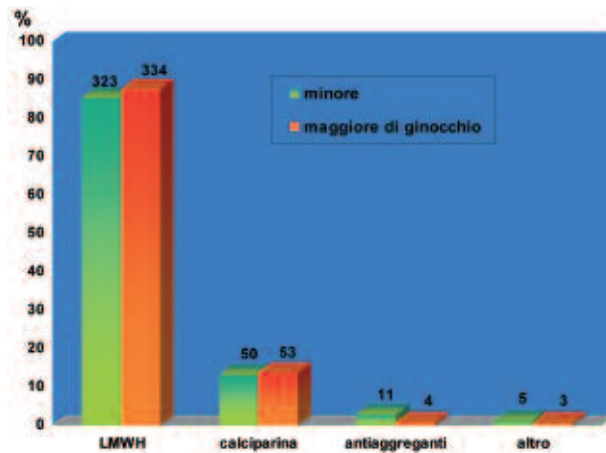
**Figura 13** - Parametri per la valutazione dell'idoneità alla profilassi ATE



**Durata della profilassi ATE**

La durata media del trattamento ATE varia in un intervallo compreso tra meno di 7 giorni e più di 10 giorni; dai dati ottenuti la profilassi è protratta per più di 10 giorni in chirurgia maggiore nel 78% dei centri e nel 38,8% dei centri in chirurgia minore. In chirurgia minore il 46,4% dei centri afferma di eseguire profilassi terapia per 7-10 giorni. Nei pochi centri che eseguono la profilassi nell'artroscopia di spalla il 41,3% la somministra per 7-10 giorni e il 35,5% per meno di 7 giorni (Fig. 15).

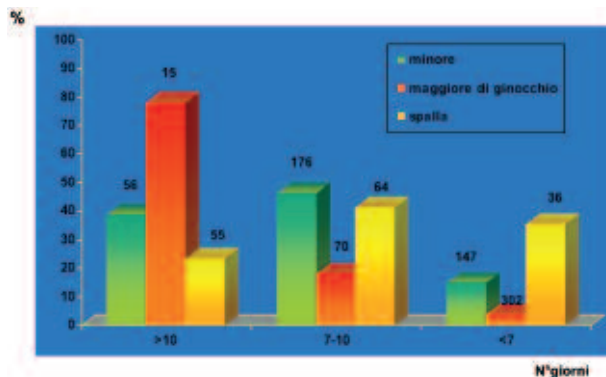
**Figura 14** - Farmaci impiegati per la profilassi ATE



**Inizio profilassi ATE**

L'inizio della profilassi varia in relazione all'intervento. La maggior parte dei centri (45,2%) inizia la profilassi 12 ore prima dell'intervento, il 16,4% entro l'ora precedente l'intervento. Il 35,1% inizia nelle 12 ore seguenti l'intervento. Il 3,4% segnala più di una risposta (Fig. 16). La classe più rappresentata è quella "12 ore prima dell'intervento".

**Figura 15** - Durata di somministrazione della profilassi ATE



#### LINEE GUIDA: DEFINIZIONE, DESTINATARI ED OBIETTIVI DELLE LINEE GUIDA

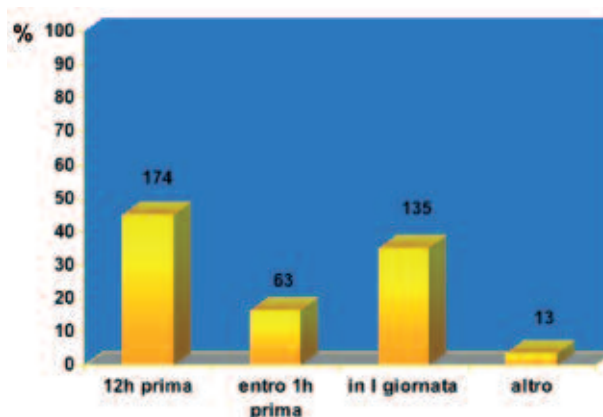
Le Linee Guida (LG) sono raccomandazioni di comportamento clinico prodotte attraverso un processo sistematico allo scopo di assistere i medici nel decidere le modalità terapeutiche più appropriate in specifiche situazioni cliniche (Piano Nazionale Linee Guida: PNLG. [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)). Le LG non sono direttive vincolanti da applicare ad ogni paziente, ma consigli elaborati da esperti di vari settori per esporre motivazioni, benefici e rischi delle scelte cliniche-terapeutiche (32). Il medico può decidere se attenersi o meno alle LG a seconda delle caratteristiche cliniche del caso in esame; la mancata applicazione di decisioni raccomandate è plausibile se accuratamente motivata.

Le Linee Guida SIA sono state elaborate con l'intento di rispondere ai requisiti richiesti dal PNLG per risultare efficaci, appropriate ed efficienti.

È stato adottato lo schema metodologico del PNLG per la produzione di LG:

1. Scelta degli argomenti secondo metodo epidemiologico (rilevanza in termini di incidenza, mortalità, ecc.) e disponibilità delle prove (disponibilità di dati sul problema sanitario individuato).
2. Scelta dei gruppi di lavoro: basata sulle competenze scientifiche necessarie e sulla rappresentatività degli esperti in relazione all'argomento.
3. Definizione dei quesiti scientifici e piano di lavoro: temi scientifici e quesiti per la gestione del problema clinico emergono dalla riunione degli esperti in gruppi di lavoro.
4. Raccolta delle prove: la PNLG ha adottato una struttura gerarchica di valutazione delle fonti di ricerca delle informazioni. La Cochrane Library è il primo ambito esaminato per la ricerca di dati; successivamente si procede a nuove ricerche di studi di significatività statistica più bassa quando i risultati su Cochrane sono scarsi.
5. Redazione ed evoluzione della bozza delle LG: la prima bozza delle Linee Guida è sottoposta all'esame di esperti, rappresentanti di associazioni scienti-

**Figura 16** - Inizio della profilassi ATE rispetto all'intervento



fiche e comitato di redazione delle PNLG; viene modificata in base ai commenti ricevuti.

6. Assegnazione del Grading: le raccomandazioni terapeutiche indicate nelle Linee Guida sono classificate in base al loro livello di prova e di forza della raccomandazione, espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e lettere dell'alfabeto (da A ad E). Il *Livello di prova* esprime la possibilità che un certo numero di conoscenze derivi da studi condotti in modo da evitare errori sistematici. A valori bassi corrispondono raccomandazioni più significative.

La *Forza della raccomandazione* si riferisce alla probabilità che l'applicazione di un consiglio terapeutico determini il miglioramento dello stato di salute della popolazione alla quale è rivolto.

Il grading utilizzato per le LG SIA è derivato dalle PNLG.

7. Promulgazione e disseminazione delle LG: tale atto avviene in data prestabilita tramite il sito PNLG, riviste scientifiche, media cartacei e corsi di formazione per operatori sanitari.
8. Aggiornamento delle LG: le LG del PNLG vengono aggiornate ogni due anni, eccetto i casi nei quali siano stati commessi errori, omissioni importan-

**Livello delle prove di efficacia**

- I - Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II - Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III - Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV - Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi
- V - Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
- VI - Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, oppure basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile per queste linee guida

**Grado delle raccomandazioni**

- A - Forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
- B - Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che l'intervento debba essere attentamente considerato
- C - Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D - La procedura o l'intervento non sono raccomandati
- E - Si sconsiglia fortemente la procedura

ti o quando la base di evidenza renda obsoleti i grading riportati.

**LINEE GUIDA PER LA PROFILASSI****ANTITROMBOEMBOLICA IN CHIRURGIA ARTROSCOPICA****Argomenti trattati e problemi clinici - organizzativi**

La definizione di protocolli di profilassi antitromboemolica in chirurgia ortopedica artroscopica è argomento ricorrente e controverso in ambito sanitario. Attraverso lo studio della casistica italiana e della letteratura emergono problemi clinici ed organizzativi:

- La varietà delle condizioni cliniche dei pazienti sottoposti ad intervento artroscopico;
- La difficoltà di classificazione dei pazienti in base a categorie di rischio;
- La difficoltà di rilevazione diagnostica della patologia TE per l'elevata percentuale di casi subclinici;
- La presenza di effetti negativi dovuti alla somministrazione di profilassi anti TE.

Le linee guida forniscono consigli terapeutici specifici e personalizzabili. La scelta di attuare la profilassi avviene in base alle caratteristiche del paziente e della procedura chirurgica.

La rilevanza dell'argomento è crescente per il continuo incremento numerico degli interventi artroscopici.

**Scelta dei gruppi di lavoro**

Le figure professionali deputate alla raccolta di dati e stesura delle LG sono gli esperti competenti sui molteplici aspetti del problema da analizzare: ortopedici, ematologi, statistici, anestesisti, medici legali, medici di medicina generale.

I destinatari delle LG nella pratica clinica sono:

- Chirurghi ortopedici;
- Anestesisti;
- Medici di medicina generale.

## **Definizione dei quesiti scientifici e del piano di lavoro**

Un uso scorretto della profilassi antitromboembolica in chirurgia artroscopica deriva dalla mancanza di indicazioni specifiche. La profilassi viene eseguita o non eseguita spesso in modo irrazionale, in assenza di evidenze letterarie forti a favore di uno o dell'altro comportamento. L'allargarsi dell'indicazione chirurgica artroscopica a fasce d'età più avanzata rende evidente la necessità di personalizzare il trattamento. Il maggior numero di artroscopie oggi eseguite potrebbe determinare un aumento dell'incidenza di complicanze derivanti dalla somministrazione impropria o scorretta di farmaci antitromboembolici a scopo preventivo.

Le LG di profilassi ATE in chirurgia artroscopica e l'anamnesi vascolare dettagliata del paziente sono volte ad evitare le somministrazioni inutili e potenzialmente dannose di farmaci e a personalizzare la profilassi per i pazienti a rischio.

## **Raccolta delle prove**

Data l'esiguità numerica di studi riguardanti le tematiche citate, la ricerca sulla Cochrane Library è stata integrata con l'analisi allargata delle banche dati su Medline. Lo studio sulle procedure attuate in 395 Centri Artroscopici italiani ha fornito una importante integrazione alle informazioni già esistenti.

## **Redazione ed evoluzione della bozza delle LG**

La bozza delle LG esposte è stata presentata e proposta all'attenzione di esperti e fruitori dopo aver rivisto la letteratura ed analizzato i risultati dell'indagine nazionale. I commenti ricevuti e le ulteriori opinioni sviluppate sono stati elaborati al fine di rendere più specifici possibile i suggerimenti delle LG.

## **Assegnazione del grading**

La revisione della letteratura e l'indagine sulle abitudini di profilassi dei chirurghi artroscopisti italiani hanno determinato per queste LG un livello di prova di efficacia pari a V (prova ottenuta da studi di casistica senza gruppi di controllo) con grado di raccomandazione B (si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba essere sempre raccomandata/o, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata).

## **Promulgazione e distribuzione delle LG**

La distribuzione di queste LG è stata affidata all'organo di informazione ufficiale della Società Italiana di Artroscopia; la pubblicazione monografica su "Artroscopia" rende il documento manifesto alla quasi totalità dei chirurghi artroscopisti italiani. La successiva pubblicazione sul sito [siaoonline.it](http://siaoonline.it) determinerà ulteriore accessibilità per altri specialisti interessati alla materia.

## **Aggiornamento delle LG**

A causa di particolari problematiche legate agli argomenti trattati, è auspicabile l'aggiornamento delle LG qui pubblicate, mediante l'esecuzione di studi con alto grado di rilevanza clinica.

## **Criteri di fruibilità clinica delle linee guida**

Al fine di uniformare e razionalizzare la scelta terapeutica si consiglia l'uso di schede di valutazione dei pazienti in base a categorie di rischio tromboembolico ed emorragico definite. Il paziente deve essere studiato per far emergere la presenza di fattori di rischio tromboembolico addizionali soggettivi, oggettivi e rischi interferenziali ovvero emorragici (33-35). La conseguente attribuzione del paziente ad una categoria di rischio chirurgico determina in modo chiaro la condotta di profilassi consigliabile.

### Studio dei fattori di rischio addizionali soggettivi ed oggettivi, fattori di rischio emorragico

In campo ematologico ed ortopedico sono identificati fattori di rischio per l'insorgenza di TEV. Nonostante esistano pareri discordanti su alcuni aspetti, la letteratura permette di definire come fattori di rischio le condizioni di seguito riportate.

#### Fattori di rischio interferenziali

Sebbene lo studio miri a identificare e a evitare il rischio tromboembolico, si è manifestata l'esigenza di proteggere con le medesime LG anche i soggetti con problemi opposti (diatesi emorragica) da una somministrazione immotivata e talora controindicata di farmaci attivi sulla coagulazione. Il riscontro di fattori di rischio emorragico tra quelli elencati si impone come fattore di primaria importanza e richiede in ogni caso l'astensione da manovre di profilassi con potenziale effetto di interferenza sull'emostasi.

#### Fattori di rischio addizionali soggettivi

Trombofilia congenita riconosciuta  
 Ridotta tolleranza al glucosio  
 Diabete mellito  
 Dislipidemia  
 Sindrome da anticorpi antifosfolipidi  
 Neoplasia  
 Ipertensione arteriosa cardiopatia  
 Obesità  
 Terapia estrogenica sospesa da meno di un mese  
 Età >40 anni  
 Sepsi  
 Fumo  
 Varicosità arti inferiori (24)

#### Fattori di rischio addizionali oggettivi

Anestesia generale  
 Uso del laccio ischemizzante (36)  
 Durata intervento > 1/2 ora  
 Necessità di immobilizzazione o scarico post-operatori  
 Chirurgia artroscopica maggiore

Dopo aver indagato il paziente con l'ausilio delle tabelle di rischio, è possibile attribuire una categoria specifica in base a tipologia di intervento e caratteristiche del soggetto.

Ai fini della decisione di applicare o meno la profilassi sembra utile dividere i pazienti in due categorie di rischio tromboembolico; in caso di diatesi emorragica il soggetto verrà studiato per l'applicabilità di profilassi e/o procedura chirurgica.

Abbiamo suddiviso i pazienti a rischio "basso" e "non basso" in quanto si tratta di soggetti che devono essere sottoposti a procedure chirurgiche varie che non rientrano in quelle considerate ad "alto" rischio, quali gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore.

#### Criteri di scelta

Al fine di uniformare la scelta terapeutica è nata la proposta di compilare schede di valutazione dei pazienti in base a categorie di rischio tromboembolico ed emorragico definite.

La compilazione delle tabelle dei fattori di rischio (Tab. 1) guida il Medico nell'indagine anamnestica. Il paziente viene analizzato ricercando fattori di rischio tromboembolico addizionali soggettivi, oggettivi e rischi interferenziali (33-36).

Mediante le informazioni ottenute, è possibile attribuire al paziente una categoria di rischio specifica (Tab. 2)

#### Rischio emorragico aumentato

Emorragie in anamnesi  
 Coagulopatie congenite diagnosticate  
 Piastrinopatie congenite ed acquisite diagnosticate  
 Epatopatie gravi  
 Assunzione di farmaci attivi sull'emostasi nei 4-7 giorni precedenti l'intervento\*\*  
 PTT oltre limiti superiori di norma  
 Attività protrombinica <60%  
 Piastrine < 100.000\*\*\*

\*\* Eliminare tale fattore di rischio mediante sospensione del farmaco

\*\*\* Attuare manovre di compensazione (trasfusione di PTL)

**A: pazienti a rischio tromboembolico “basso”**

Chirurgia minore artroscopica in pazienti <40 anni  
Assenza di fattori di rischio tromboembolico addizionali

**B: pazienti a rischio tromboembolico “non basso”**

Chirurgia maggiore artroscopica in pazienti di età <40 anni

Assenza di altri fattori di rischio addizionali

Chirurgia minore e maggiore artroscopica in pazienti di ogni età

Presenza di uno o più fattori di rischio addizionali

Chirurgia minore artroscopica in pazienti di età > 40 anni

Assenza di fattori di rischio addizionali

**Pazienti a rischio emorragico aumentato**

coagulopatie, piastrinopatie

assunzione farmaci attivi sull'emostasi

e determinare la condotta di profilassi consigliata in base alle indicazioni dell'algoritmo (Fig. 17). La presenza di un fattore di rischio è sufficiente per modificare la classe di appartenenza. La scheda presente nell'allegato A raggruppa le tabelle di rischio e l'algoritmo; è ideata per essere parte della cartella clinica e permettere l'estrapolazione immediata dei consigli terapeutici. Una volta definita la scelta terapeutica di profilassi per il singolo paziente, questo gesto verrà posto in essere con criteri clinici variabili quali:

**Scelta del farmaco**

Negli ultimi 20 anni il numero degli agenti antitrombotici disponibili si è triplicato (33).

La commissione di esperti dell'American College of Chest Physicians (ACCP) (34) periodicamente rivaluta i dati emersi in letteratura sui farmaci antitrombotici in una analisi critica. I farmaci presi in considerazione per la prevenzione e il trattamento delle patologie tromboemboliche sono distinti in tre classi: anticoagulanti orali (AO),

**Tabella 1** - Fattori di rischio addizionali soggettivi

FATTORI DI RISCHIO ADDIZIONALI SOGGETTIVI	SÌ	NO
Trombofilia congenita riconosciuta		
Ridotta tolleranza al glucosio		
Diabete mellito		
Dislipidemia		
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi		
Neoplasia		
Iperensione arteriosa cardiopatia		
Obesità		
Terapia estrogenica sospesa da meno di un mese		
Età >40 anni		
Sepsi		
Fumo		
Varicosità arti inferiori		
RISCHIO EMORRAGICO AUMENTATO	SÌ	NO
Emorragie in anamnesi		
Coagulopatie congenite diagnosticate		
Piastrinopatie congenite ed acquisite diagnosticate		
Epatopatie gravi		
Assunzione di farmaci attivi sull'emostasi nei 4-7 giorni precedenti l'intervento**		
PTT oltre limiti superiori di norma		
Attività protrombinica <60%		
Piastrine < 100.000***		
** Eliminare tale fattore di rischio mediante sospensione del farmaco ***Attuare manovre di compensazione (trasfusione di PTL)		
FATTORI DI RISCHIO ADDIZIONALI OGGETTIVI	SÌ	NO
Anestesia generale		
Uso del laccio ischemizzante		
Durata intervento >1/2 ora		
Necessità di immobilizzazione o scarico post-operatori		
Chirurgia artroscopica maggiore		

**Tabella 2** - Classificazione del rischio tromboembolico

<b>A: PAZIENTI A RISCHIO TROMBOEMBOLICO "BASSO"</b>
Chirurgia minore artroscopica in pazienti <40 anni in assenza di fattori di rischio tromboembolico addizionali
<b>B: PAZIENTI A RISCHIO TROMBOEMBOLICO "NON BASSO"</b>
Chirurgia maggiore artroscopica in pazienti di età <40 anni in assenza di altri fattori di rischio addizionali
Chirurgia minore e maggiore artroscopica in pazienti di ogni età con presenza di uno o più fattori di rischio addizionali
Chirurgia minore artroscopica in pazienti di età > 40 anni in assenza di fattori di rischio addizionali

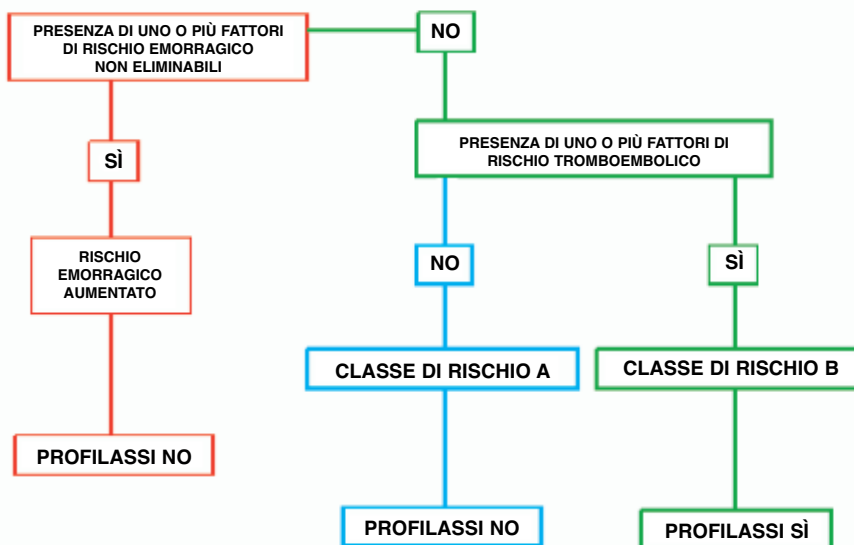
antiaggreganti piastrinici e trombolitici. Nell'ambito della chirurgia ortopedica maggiore (protesica dell'anca) le EBPM, il fondaparinux e gli AO risultano efficaci nel ridurre l'incidenza di TEV del 60-80%. L'eparina non frazionata (ENF) e l'aspirina (38) risultano meno efficaci (33). I metodi meccanici di prevenzione sono meno validi se adottati isolatamente; vengono pertanto associati all'approccio farmacologico in quanto sembrano aumentarne l'efficacia (39). Tali procedure sono meno determinanti per i pazienti sottoposti ad interventi artroscopici, con necessità scarsa o nulla di immobilizzazione post-operatoria.

I farmaci maggiormente utilizzati e maneggevoli per la profilassi antitromboembolica in chirurgia artroscopica sono le EBPM. L'efficacia preventiva degli AO e della ENF è adeguata per interventi di chirurgia artroscopica e chirurgia ortopedica maggiore, ma il loro utilizzo mostra difficoltà tecniche legate al monitoraggio di laboratorio frequente ed agli effetti collaterali.

**Complicanze da terapia antitromboembolica**

Le complicanze da terapia anticoagulante sono determinate da entità, durata della terapia e patologie con-

**Figura 17** - Algoritmo per la scelta della profilassi



comitanti. I fenomeni emorragici sono le evenienze più frequenti, ma alterazioni dell'emostasi possono anche presentarsi in conseguenza alla trombocitopenia da EBPM (Heparin-Induced-Thrombocytopenia – HIT) sottoforma di emorragia o fenomeni trombotici paradossi, quali EP, TVP, ischemia acuta agli arti inferiori, ischemia miocardica e cerebrale (40, 41). Le EBPM mostrano e confermano una minore frequenza di eventi emorragici collaterali rispetto agli anticoagulanti (<3% in fase acuta). Il fondaparinux ha mostrato tassi di incidenza di sanguinamento simili alle EBPM, mentre lo ximelagatran, inibitore puro della trombina di recente introduzione, sembra meno gravato da tali effetti negativi.

### Inizio della profilassi

Attualmente le EBPM vengono utilizzate secondo tre diversi schemi (42): l'approccio preoperatorio è utiliz-

zato soprattutto nei paesi europei e prevede la prima somministrazione 12 ore prima dell'intervento; il secondo è in uso soprattutto negli Stati Uniti e prevede la prima somministrazione 12-48 ore dopo l'intervento; il terzo, più recente, prevede la prima somministrazione a ridosso dell'intervento tra 2 ore prima e 6 ore dopo.

Gli studi di Hull e Strebel (43) hanno evidenziato che la somministrazione preoperatoria è più sicura ed efficace rispetto alla post-operatoria mentre la somministrazione perioperatoria mostra efficacia paragonabile allo schema pre-operatorio, ma incidenza maggiore di complicanze emorragiche.

### Durata della profilassi

La durata della profilassi antitromboembolica per una chirurgia a basso rischio come l'artroscopia può e deve essere breve. Tuttavia si ritiene opportuno non ridurre il periodo di profilassi a meno di 7 giorni.

La durata ottimale per la profilassi dopo chirurgia minore artroscopica di ginocchio varia tra i 7 e i 10 giorni.

La presenza di fattori di rischio tromboembolico o l'esecuzione di interventi di chirurgia artroscopica maggiore impongono un allungamento dei tempi di somministrazione.

### Aspetti medico-legali

I tempi correnti impongono un approccio medico legale attento anche per manovre di carattere preventivo. Così come si ottiene e documenta il consenso informato del paziente all'emotrasfusione, similmente si impone il diritto/dovere di informare il paziente sulla scelta della profilassi personalizzata in base al quadro clinico ed ottenere un consenso informato prima di attuarla. Tale atto è finalizzato all'informazione dettagliata del paziente sugli atti medici subiti. Di seguito e in allegato (allegato C) si riporta una proposta di consenso informato che può costituire parte della cartella clinica e testimonia la ponderatezza della scelta di profilassi (Fig. 18).

**Figura 18** - Modulo di consenso alla somministrazione della profilassi ATE

L'esecuzione di profilassi antitromboembolica perioperatoria è una procedura comunemente applicata per i pazienti sottoposti ad interventi chirurgici ortopedici, addominali, vascolari e ginecologici per le ripercussioni vascolari possibili sugli arti inferiori. Il rischio di sviluppare flebiti e tromboti a carico degli arti inferiori in seguito ad intervento artroscopico di anca, ginocchio e caviglia ha valori statisticamente bassi (<1% mediamente). Il rischio di fenomeni tromboembolici estesi al distretto polmonare e pertanto potenzialmente fatali rappresenta lo 0,01% dei casi. La somministrazione di farmaci antitromboembolici quali l'eparina a basso peso molecolare (o altri farmaci da specificare caso per caso) ha dimostrato di possedere valore preventivo verso lo sviluppo di tali problematiche con efficacia comprovata dalla letteratura scientifica anche su tipologie di intervento più impegnative (chirurgia protesica articolare). Sono altresì studiati e noti gli effetti collaterali associati a tali farmaci rappresentati dallo sviluppo di ematomi, sanguinamento dalle ferite chirurgiche, formazione di ematomi. L'indicazione profilattica per il paziente è stata determinata dall'analisi dei fattori di rischio a suo carico.

**Sulla base dei dati anamnestici e clinici ottenuti, la profilassi antitromboembolica per il paziente X.Y. è:**

**CONSIGLIATA / NON CONSIGLIATA.**

Il paziente..... è stato informato dal Dr..... dei rischi e benefici legati alla somministrazione /non somministrazione della profilassi antitromboembolica.

**IL PAZIENTE, in accordo con il Medico, ACCETTA la somministrazione della profilassi antitromboembolica.**

Data.....  
Firma del paziente.....

**IL PAZIENTE RIFIUTA la somministrazione della profilassi antitromboembolica per la seguente motivazione:.....**  
Il paziente dichiara di essere stato informato dal Medico riguardo alle complicanze della mancata esecuzione della profilassi proposta.

Data.....  
Firma del paziente.....

# Profilassi antibiotica in chirurgia artroscopica

La questione della profilassi antibiotica in chirurgia artroscopica è controversa; le evidenze riportate in letteratura sono in aperto contrasto con la condotta corrente sul territorio nazionale. Le linee guida esistenti in materia

definiscono e ribadiscono il concetto di classe di rischio infettivo in chirurgia (Tab. 3) e consigliano le scelte auspicabili per la profilassi. I dati elaborati dai 395 centri artroscopici italiani dimostrano una realtà diversa.

## Tabella 3 - Classificazione degli interventi

### Classe I - Chirurgia pulita

Nessun riscontro di processi infettivi, non vengono aperte le vie digerenti, respiratorie, urinarie, genitali, non errori in tecnica asettica; ferita suturata, drenaggi a sistema chiuso.

### Classe II - Chirurgia pulita/contaminata

Nessun riscontro di processi infettivi, apertura delle vie digerenti o respiratorie o urinarie o genitali in condizioni controllate e ottimali SENZA contaminazione significativa; non errori in tecnica asettica; ferita suturata, drenaggi a sistema chiuso.

### Classe III - Chirurgia contaminata

Riscontro di infiammazione acuta non purulenta; apertura di vie digerenti o respiratorie o urinarie o genitali CON contaminazione significativa; violazione delle regole asettiche; ferite traumatiche recenti (< 4 ore).

### Classe IV - Chirurgia sporca

Riscontro di infiammazione clinicamente in atto; viscere perforato, ferite traumatiche non recenti (>4 ore), con presenza di tessuti devitalizzati.

## CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO INFETTIVO IN CHIRURGIA

L' idoneo impiego degli antibiotici è una parte fondamentale nella cura del paziente. È necessario un corretto uso per ridurre i costi di gestione e prevenire lo sviluppo di resistenze e di effetti tossici legati al farmaco. Risulta importante valutare quando utilizzare l'antibiotico, ma soprattutto evitarne una somministrazione "incontrollata". La scelta del farmaco si basa sul tipo di intervento da eseguire e sul tipo di batterio da combattere, a fronte di una conoscenza mirata dei patogeni più frequenti nei vari nosocomi. Si deve utilizzare una terapia antibiotica ragionata (44-48).

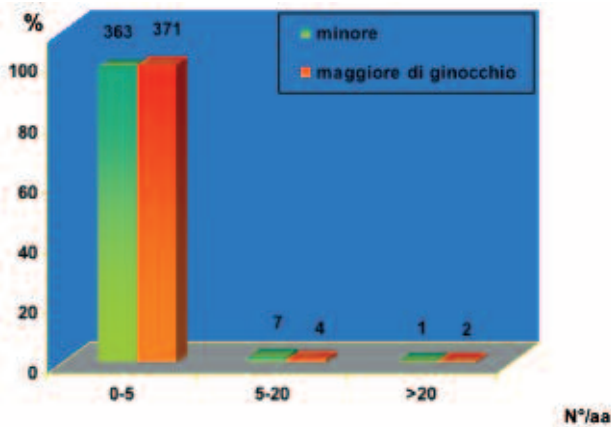
In campo chirurgico si esegue solitamente una profilassi antibiotica basata sulla classificazione degli interventi in 4 classi (Tab. 3).

La chirurgia artroscopica è definita in letteratura come chirurgia pulita.

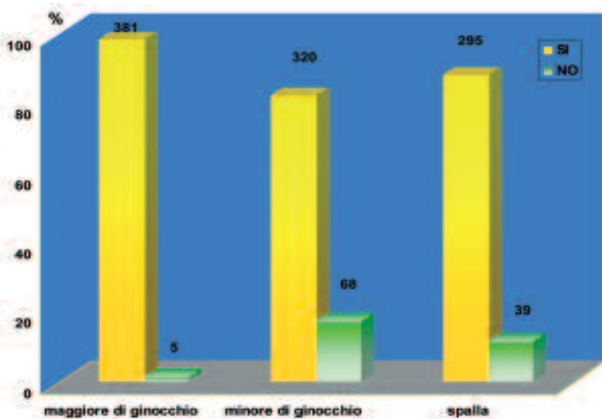
Le Linee Guida PNLG, NAS, SIGN indicano come sconsigliata la antibiotico profilassi per procedure ortopediche senza impianto di "protesi" e pertanto ciò è applicabile alla chirurgia artroscopica (49-52).

Con il termine "protesi", in questo caso, intendiamo tutti quei mezzi di fissazione, quali ancorette, viti ad in-

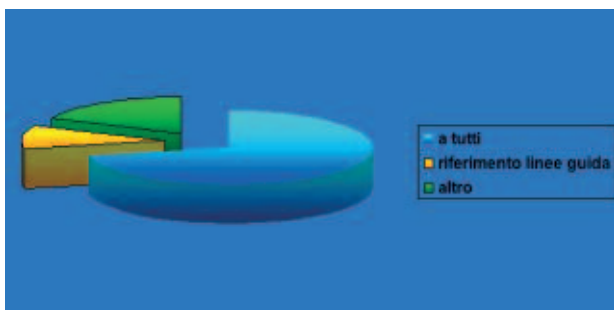
**Figura 19** - Frequenza delle complicanze



**Figura 20** - Esecuzione della profilassi antibiotica



**Figura 21** - Criteri di somministrazione della profilassi antibiotica



terferenza, cambre, ma anche innesti omologhi, che vengono utilizzati negli interventi artroscopici, soprattutto a livello di ginocchio e di spalla.

Il livello di prova d'efficacia è basato sull'opinione di esperti ed è quantificato con il valore di IV (prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi).

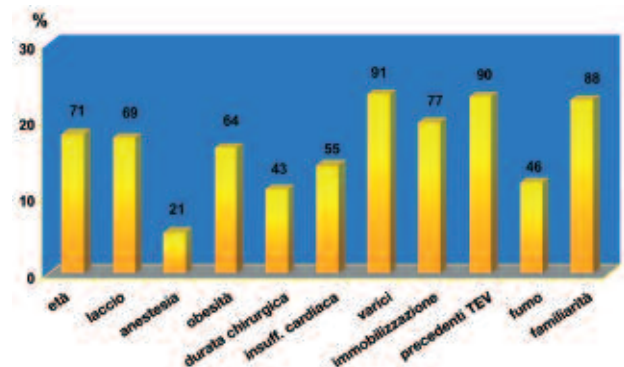
Il grado di raccomandazione è rappresentato dalla D: procedura non raccomandata.

Esistono anche in questo caso esclusioni basate sulla presenza di requisiti individuali e cause di natura tecnica. Tali aspetti rendono talvolta consigliabile l'attuazione di profilassi antibiotica anche per procedure di chirurgia pulita. Nei casi di reintervento la somministrazione di antibiotico è procedura consigliata; vi è indicazione possibile nei pazienti che presentano fattori di rischio quali l'immunodepressione, mentre l'indicazione è certa per i pazienti con score ASA superiore alla classe II o per durata dell'atto operatorio maggiore di due ore.

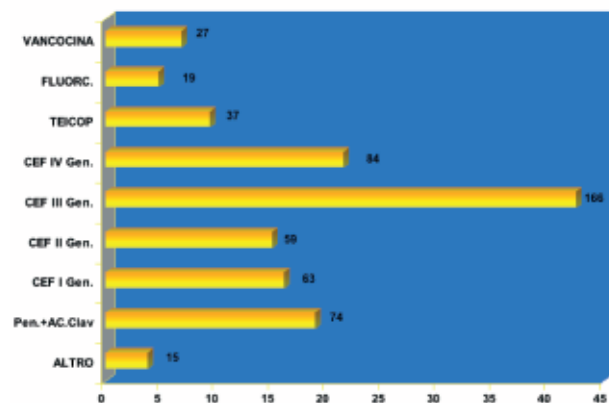
PROFILASSI ANTIBIOTICA IN CHIRURGIA ARTROSCOPICA IN ITALIA: ANALISI DEI DATI DI 395 CENTRI NAZIONALI

L'indagine SIA su 395 centri artroscopici italiani svela la contraddizione del comportamento corrente rispetto ai suggerimenti delle LG esistenti in campo di profilassi antibiotica.

**Figura 22** - Parametri per la valutazione dell'idoneità alla profilassi antibiotica



**Figura 23** - Farmaci utilizzati per la profilassi antibiotica



### Complicanze infettive

Il numero delle complicanze infettive in chirurgia artroscopica di ginocchio è risultato molto basso. Per la chirurgia maggiore il 98,4% e per la minore il 97,8% dei centri riferisce di registrare da zero a cinque complicanze infettive l'anno ( $p=0,001$ ) (Fig. 19), con un comportamento omogeneo su tutto il territorio nazionale.

### Antibiotico profilassi

La quasi totalità dei centri (98,2%) esegue profilassi antibiotica senza seguire le indicazioni delle linee guida. In caso di artroscopia maggiore l'antibiotico è somministrato nel 98,7% dei centri, in chirurgia minore nell'82,5%, e in chirurgia di spalla e piccole articolazioni nell'88,3% (Fig. 20).

Si evidenzia una differenza statisticamente significativa nella chirurgia minore di ginocchio e nella chirurgia di spalla ( $p=0,001$ ) sul territorio nazionale, in quanto al Nord la profilassi antibiotica è effettuata in un numero minore di centri. I centri che non la adottano per la chi-

urgia minore di ginocchio al Nord sono il 26,9%, al Sud il 10,7% e al Centro il 9,5%, per quanto riguarda la chirurgia di spalla sono rispettivamente al Nord il 16,9%, al Sud il 13,9% e al Centro l'1%.

### Criteri di inclusione per antibiotico profilassi

Questo quesito riporta gli stessi problemi che si sono verificati all'analoga domanda in campo di profilassi ATE. In questo caso il 71,5% dei centri risponde in modo affermativo alla domanda "la somministriamo indistintamente a tutti", il 10,4% dei centri afferma di fare riferimento a linee guida generali ortopediche. Bisogna evidenziare che all'analisi completa mancano 10 centri (Fig. 21).

Per quanto riguarda i criteri di inclusione quelli che sono stati più considerati sono il tipo di intervento eseguito, la durata dell'intervento e l'età senza significatività statistica (Fig. 22).

### Farmaci utilizzati

I farmaci maggiormente utilizzati risultano essere le cefalosporine di III e IV generazione (Fig. 23).

L'80% dei Centri esegue esclusivamente monosomministrazione endovenosa od intramuscolare nell'immediato pre-operatorio, mentre il 36% associa alla somministrazione pre-operatoria la terapia domiciliare per os nel post-operatorio.

### LINEE GUIDA PER LA PROFILASSI ANTIBIOTICA IN CHIRURGIA ARTROSCOPICA

#### Problemi tecnici

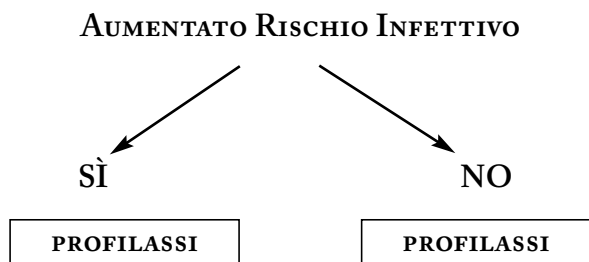
In materia di prevenzione infettivologica l'omogeneità di comportamento ha importanza clinica ed epidemiologica. L'uso indiscriminato di antibiotici promuove

**Tabella 4** - Fattori di rischio infettivo

---

Immunodepressione  
 Diabete  
 Reintervento  
 Precedente di infezione nel sito di intervento  
 Classe ASA >2  
 Durata > 2h  
 Altro  
 Uso di materiale per fissazione

---



l'insorgenza di resistenze e riduce le armi a disposizione per curare gli episodi settici.

Per contro, ogni procedura chirurgica è sempre gravata da possibili rischi di contaminazione; la sicurezza sull'asepsi dell'ambito operatorio e delle manovre di tutti i componenti dell'equipe medica ed infermieristica è sempre empirica, anche se migliora impostando regole comportamentali.

Si riportano nella seguente tabella i fattori di rischio infettivo riconosciuti e rilevanti in chirurgia (Tab. 4).

### Scelta del farmaco

La scelta del farmaco rappresenta un'altra controversia; emerge diffusamente a livello nazionale la tendenza ad impiegare farmaci più selettivi e di nuova generazione rispetto alle precise indicazioni delle LG. Il ricorso a cefalosporine di III generazione ed aminoglicosidi è massiccio, mentre sarebbe corretto ed indicato l'uso di penicilline e beta lattamici o cefalosporine di I e II ge-

nerazione. Tale errore concettuale è superabile solo se corretto omogeneamente con la scelta di antibiotici di classe inferiore, in quanto lo squilibrio di scelta mette a rischio di infezioni da batteri resistenti i pazienti trattati congruamente con antibiotici a largo spettro. Pare opportuno consigliare la valutazione caso per caso del paziente e della situazione organizzativa ed ambientale, prima di applicare i protocolli.

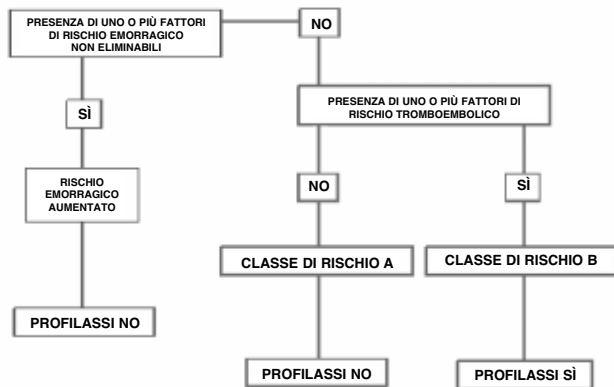
### Criteri di fruibilità clinica

È comodo seguire la struttura ad algoritmo anche per la valutazione del rischio infettivo e per la scelta di applicazione della profilassi.

Come proposto per la profilassi antitromboembolica, una piccola scheda può essere allegata in cartella clinica come guida nel corretto approccio al paziente a testimonianza della scelta ponderata e personalizzata del medico (Allegato C).

ALLEGATO A

<b>A: PAZIENTI A RISCHIO TROMBOEMBOLICO "BASSO"</b>
Chirurgia minore artroscopica in pazienti <40 anni in assenza di fattori di rischio tromboembolico addizionali
<b>B: PAZIENTI A RISCHIO TROMBOEMBOLICO "NON BASSO"</b>
Chirurgia maggiore artroscopica in pazienti di età <40 anni in assenza di altri fattori di rischio addizionali
Chirurgia minore e maggiore artroscopica in pazienti di ogni età con presenza di uno o più fattori di rischio addizionali
Chirurgia minore artroscopica in pazienti di età > 40 anni in assenza di fattori di rischio addizionali



FATTORI DI RISCHIO ADDIZIONALI SOGGETTIVI	SÍ	NO
Trombofilia congenita riconosciuta		
Ridotta tolleranza al glucosio		
Diabete mellito		
Dislipidemia		
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi		
Neoplasia		
Iperensione arteriosa cardiopatia		
Obesità		
Terapia estrogenica sospesa da meno di un mese		
Età >40 anni		
Sepsi		
Fumo		
Varicosità arti inferiori		
RISCHIO EMORRAGICO AUMENTATO	SÍ	NO
Emorragie in anamnesi		
Coagulopatie congenite diagnosticate		
Piastrinopatie congenite ed acquisite diagnosticate		
Epatopatie gravi		
Assunzione di farmaci attivi sull'emostasi nei 4-7 giorni precedenti l'intervento**		
PTT oltre limiti superiori di norma		
Attività protrombinica <60%		
Piastrine < 100.000***		
** Eliminare tale fattore di rischio mediante sospensione del farmaco ***Attuare manovre di compensazione (trasfusione di PTL)		
FATTORI DI RISCHIO ADDIZIONALI OGGETTIVI	SÍ	NO
Anestesia generale		
Uso del laccio ischemizzante		
Durata intervento >1/2 ora		
Necessità di immobilizzazione o scarico post-operatori		
Chirurgia artroscopica maggiore		

**ALLEGATO B**

**L'esecuzione di profilassi antitromboembolica perioperatoria è una procedura comunemente applicata per i pazienti sottoposti ad interventi chirurgici ortopedici, addominali, vascolari e ginecologici per le ripercussioni vascolari possibili sugli arti inferiori. Il rischio di sviluppare flebiti e trombosi a carico degli arti inferiori in seguito ad intervento artroscopico di anca, ginocchio e caviglia ha valori statisticamente bassi (<1% mediamente). Il rischio di fenomeni tromboembolici estesi al distretto polmonare e pertanto potenzialmente fatali rappresenta lo 0,01% dei casi. La somministrazione di farmaci antitromboembolici quali l'eparina a basso peso molecolare (o altri farmaci da specificare caso per caso) ha dimostrato di possedere valore protettivo verso lo sviluppo di tali problematiche con efficacia comprovata dalla letteratura scientifica anche su tipologie di intervento più impegnative (chirurgia protesica ortopedica). Sono altresì studiati e noti gli effetti collaterali associati a tali farmaci rappresentati dallo sviluppo di ematoma, sanguinamento delle ferite chirurgiche, formazione di ematomi. L'indicazione profilattica per il paziente è stata determinata dall'analisi dei fattori di rischio a suo carico.**

**Sulla base dei dati anamnestici e clinici ottenuti, la profilassi antitromboembolica per il paziente X.Y. è:**

**CONSIGLIATA / NON CONSIGLIATA.**

**Il paziente..... è stato informato dal Dr.....  
dei rischi e benefici legati alla somministrazione  
/non somministrazione della profilassi antitromboembolica.**

**IL PAZIENTE, in accordo con il Medico, ACCETTA  
la somministrazione della profilassi antitromboembolica.**

**Data.....**

**Firma del paziente.....**

**IL PAZIENTE RIFIUTA**

**la somministrazione della profilassi antitromboembolica per la seguente  
motivazione:.....**

**Il paziente dichiara di essere stato informato dal Medico riguardo alle  
complicanze della mancata esecuzione della profilassi proposta.**

**Data.....**

**Firma del paziente.....**

## ALLEGATO C

**Fattori di rischio infettivo**

Immunodepressione

Diabete

Reintervento

Precedente di infezione nel sito di intervento

Classe ASA &gt;2

Durata &gt; 2h

Altro

Uso di materiale per fissazione

**AUMENTATO RISCHIO INFETTIVO****SÌ****PROFILASSI****NO****PROFILASSI**

## Appendice A

### QUESTIONARIO

---

Nelle domande dove lo si ritenga opportuno possono essere segnate più risposte.

Lasciare in bianco le caselle riguardanti patologia non trattata.

1. Quanti interventi artroscopici vengono eseguiti mediamente in un anno presso la vostra unità operativa?  
Chirurgia artroscopica minore di ginocchio (diagnostica, rimozione corpi liberi, meniscectomia, shaving condrale),  
artroscopia diagnostica di altre articolazioni:

- > 200
- 100-200
- 50-100
- <50

Chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio, artroscopia chirurgica di altre articolazioni:

- > 200
- 100-200
- 50-100
- <50

2. Eseguite abitualmente profilassi antitromboembolica nella:

	SÌ	NO
Chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgia artroscopica minore di ginocchio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgia artroscopica d'anca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgia artroscopica di caviglia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgia artroscopica dell'arto superiore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Numero di casi annui di complicanze tromboemboliche evidenti clinicamente (TVP, EP) riscontrati nella vostra casistica di chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio:

- > 20
- 5-20
- <5
- 0

4. Numero di casi annui di complicanze tromboemboliche evidenti clinicamente (TVP, EP) riscontrati nella vostra casistica di chirurgia artroscopica minore di ginocchio:

- > 20
- 5-20
- <5
- 0

5. Avete avuto esperienza di complicanze tromboemboliche polmonari sintomatiche?

- NO
- SÌ

Se sì, potete precisare il numero medio di casi/anno?

---

6. Avete avuto esperienza di TVP dell'arto superiore?

- NO
- SÌ

Se sì, potete precisare il numero medio di casi/anno?

---

7. Avete avuto esperienza di complicanze dovute a terapia profilattica antitromboembolica?

- NO
- SÌ, raramente
- SÌ

8. Se sì, quali:

Sanguinamento protratto dalla ferita

---

Emartro

---

Ematoma

---

Altro

---

	SÌ	NO
La somministriamo indistintamente a tutti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non la somministriamo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durata atto operatorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Età	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uso del tourniquet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Riferimento a linee guida generali ortopediche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tipo di anestesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obesità	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insufficienza cardiaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Varicosità	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immobilizzazione post-operatoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Precedenti tromboembolici	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fumo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Familiarità per TVP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Adottate criteri di inclusione dei pazienti nei vostri protocolli di esecuzione di profilassi antitromboembolica?

LMWH

Eparina calcica

Antiaggreganti piastrinici

Altro

10. Nella profilassi antitromboembolica in chirurgia artroscopica maggiore adottate preferenzialmente:

11. Nella profilassi antitromboembolica in chirurgia artroscopica minore adottate preferenzialmente:

LMWH

Eparina calcica

Antiaggreganti piastrinici

Altro

12. Segnalate la durata media post-operatoria della profilassi antitromboembolica da voi adottata in chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio:

- < 7 gg
- 7-10 gg
- > 10 gg

13. Segnalate la durata media post-operatoria della profilassi antitromboembolica da voi adottata in chirurgia artroscopica minore di ginocchio:

- < 7 gg
- 7-10 gg
- > 10 gg

14. Segnalate la durata media post-operatoria della profilassi antitromboembolica da voi adottata in chirurgia artroscopica di spalla (quando eseguita):

- < 7gg
- 7-10gg
- > 10gg

15. Nella chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio usate iniziare la terapia profilattica antitromboembolica:

12 ore prima dell'intervento	<input type="checkbox"/>
Entro l'ora precedente l'intervento	<input type="checkbox"/>
Nelle ore seguenti l'intervento in giornata operatoria	<input type="checkbox"/>
Altro	<input type="checkbox"/>

16. Numero di casi annui di complicanze infettive evidenti clinicamente e/o sierologicamente riscontrati nella vostra casistica di chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio:

- < 5
- 5-20
- > 20

17. Numero di casi annui di complicanze infettive evidenti clinicamente e/o sierologicamente riscontrati nella vostra casistica di chirurgia artroscopica minore di ginocchio:

- < 5  
 5-20  
 > 20

18. Adottate una profilassi antibiotica peri o pre-operatoria nella chirurgia artroscopica maggiore di ginocchio?

- NO  
 SÌ

19. Adottate una profilassi antibiotica peri o pre-operatoria nella chirurgia artroscopica minore di ginocchio?

- NO  
 SÌ

20. Adottate una profilassi antibiotica peri o pre-operatoria nella chirurgia artroscopica di spalla e piccole articolazioni?

- NO  
 SÌ

21. Adottate criteri di inclusione dei pazienti nei vostri protocolli di esecuzione di profilassi antibiotica?

	SÌ	NO
La somministriamo indistintamente a tutti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non la somministriamo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durata atto operatorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Età	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Riferimento a linee guida generali ortopediche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tipo di anestesia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tipo di intervento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Immobilizzazione post-operatoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 22. Farmaci impiegati preferenzialmente:

Penicilline + a. clavulanico

---

Cefalosporine I generazione

---

Cefalosporine II generazione

---

Cefalosporine III generazione

---

Cefalosporine IV generazione

---

Teicoplanina

---

Fluorochinoloni

---

Vancocina

---

Altro

---

## 23. Modalità di somministrazione:

Monosomministrazione preoperatoria ev o im

---

Terapia postoperatoria domiciliare per os

---

Le due cose combinate

---

Altro

---

## Bibliografia

1. AANA Complications in arthroscopy: the knee and other joint. Committee on complications of the Arthroscopy Association of North America. *Arthroscopy* 1986; 2(4): 253-8
2. De Lee J. Complications of arthroscopy and arthroscopic surgery. Results of a National survey. *Arthroscopy* 1985; 1: 214-20
3. Small NC. Complications in arthroscopic surgery performed by experienced arthroscopists. *Arthroscopy* 1988; 4(3): 215-21
4. Small NC. Complications in arthroscopic meniscal surgery. *Clin Sports Med* 1990 Jul; 9(3): 609-17
5. Quaglia F, Giobellina V, Pesce C, Basso M, Viglino C. La malattia tromboembolica in chirurgia ortopedica artroscopica. *Artroscopia* 2002; 3 :78-91
6. Poulsen KA, Borris LC, Lassen MR. Thromboembolic complications after arthroscopy of the knee. *Arthroscopy* 1993; 9(5): 570-3
7. Kieser KA. A review of the complications of the arthroscopic knee surgery. *Arthroscopy* 1992; 8(1): 78-83
8. Seligsohn U, Libetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344 (16): 1222-31
9. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma H, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-7
10. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C-, and protein-S deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 1994; 71: 548-52
11. Lowe G, Woodward M, Vessey M, Rumley A, Gough P, Daly E. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years: relationships to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000; 85: 530-5
12. Emmerich J, Alhence-Gelas M, Aillaud MF et al. Clinical features in 36 patients homozygous for the ARG? GLN factor V mutation. *Thromb Haemost* 1997; 77: 620-3
13. Kieser KA. A review of the complications of the arthroscopic knee surgery. *Arthroscopy* 1992; 8(1): 78-83. Review
14. Fahmy NR, Patel DG: Haemostatic changes and postoperative deep-vein thrombosis associated with use of a pneumatic tourniquet. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63(3):461-5.
15. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, Renney JTG, Clarke MB: Deep vein thrombosis of the leg : is there a "high risk" group? *Am J Surg* 1970; 120: 527-30.
16. Pineo GF, Hull RD. Prophylaxis of venous thromboembolism following orthopaedic surgery: mechanical and pharmacological approaches and need for extended prophylaxis. *Thromb Haemost* 1999; 82:918-24
17. Cullison TR, Muldoon MP, Gorman JD, Goff WB. Tyhe incidence of deep venous thrombosis in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 1996 Dec; 12(6): 657-9
18. Williams JS Jr, Hulstyn MJ, Fadale PD, Lindy PB, Ehrlich MG, Cronan J, "et al". Incidence of deep vein thrombosis after arthroscopic knee surgery: a prospective study. *Arthroscopy* 1995 Dec; 11(6): 701-5
19. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
20. Stringer MD, Steadman CA, Hedges AR et al. Deep vein thrombosis after elective knee surgery-an incidence in 312 patients. *J Bone Joint Surg* 1989; 71-B : 492-497
21. Jaureguito JW, Greenwald AE, Wilcox JF, Paulos LE, Rose,berg TD. The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med* 1999; 27(6): 707-10
22. Wirth T, Schneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tuylu H, Egbring R, "et al". Prevention of venous thromboembolism afetr knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (Reviparin): results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2001;17(4): 393-9
23. Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L. Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. *Acta Orthop Scand* 2000; 71(1): 47-50
24. Schippinger G, Wirnsberger GH, Obernosterer A, Babinsky K. Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand* 1998; 69(2): 144-6
25. Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruffin GB,"et all". Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. *Arthroscopy* 2002 Mar; 18(3): 257-63
26. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J: The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspect of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 15-129 (12): 1044-9
27. De Caro G, Cittadini G Jr, Gandolfo N, Fiorini G. Diagnosi della trombosi venosa profonda e della embolia polmonare: l'apporto degli esami radiologici. La TVP e le sue complicanze in ortopedia. *Atti simposio congiunto. 83° Congresso SIOT Genova* 1998
28. Tromba L, Berni A, Tombesi T. Apporto degli ultrasuoni per la diagnosi e la terapia della trombosi venosa. La TVP e le sue complicanze in ortopedia. *Atti simposio congiunto. 83° Congresso SIOT Genova* 1998
29. Settembrini P. Trattamento e profilassi della trombosi venosa. *Ariete Salute libri*. Milano 1999
30. Pini M. Profilassi del tromboembolismo venoso. XV Congresso nazionale società italiana studio emostasi e trombosi. *Castel dell'Ovo Napoli* 11-13 Settembre 1998
31. Landolfi R, Moia M, Palareti G, Prisco D. Linee guida per la diagnosi, profilassi e terapia del tromboembolismo venoso.
32. Kish MA Guide to development of practise guidelines. *Clin Infect Disease* 2001; 32: 851-4
33. Agnelli G, Moia M,. Terapia antitrombotica. Linee guida commentate dell'American College of Chest Physicians 2004 (ACCP)
34. Geerts WH, Heit JA, Pineo G et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132s-175S

35. AA. VV. Le nuove linee guida SISET su diagnosi, profilassi e terapia del tromboembolismo venoso. SISET 2003
36. AA.VV. Linee Guida SIOT 2001
37. Demers et al. Arch Internal Med 1998; 158: 47-50
38. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000; 355: 1295-302
39. Westrich GH, Sculco TP. Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg 1996; 78A(6): 826-34
40. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995; 332: 1330-5
41. Imberti D, Verso M, Silvestrini E, Taliani MR, Agnelli G. Successful treatment with dermatan sulfate in six patients with heparin-induced thrombocytopenia and acute venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2003; 1: 2696-7
42. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low molecular weight heparin in elective hip surgery? Arch Intern Med 2002; 162 (13): 1451-6
43. Hull RD, Brant RF, Pineo GF, Stein PD, Raskob GE, Valentine KA. Preoperative vs postoperative initiation of low molecular weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. Arch Int Med 1999; 159 (2): 137-41).
44. Marr JJ et al. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospital: a statement by the Infectious Disease Society of America. J Infect Dis 1988; 157 (5): 869
45. Abramowicz M ed. The choice of antibacterial drugs. Med Lett. 1998; 40:33
46. Weinstein L et al. Host determinants of response to antimicrobial therapy. Neng J Med 1968; 279: 467
47. Caldewood S et al. Common adverse effects of the antimicrobial agents on major organ system Surg Clin North Am 1998; 60: 65
48. Cooper K et al. Nephrotoxicity of common drugs used in clinical practice. Arch Intern Med 1987; 147: 1213
49. Mandell L et al. Principles and Practice of Infectious diseases. Fifth edition 2001: 223-60
50. NRC/NAS National Research Council- National Academy of Sciences 1964
51. Antibiotic Prophylaxis in Surgery. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; July 2000
52. AA. VV. Antibiotico profilassi per operatoria nell'adulto PNLG 2003