

Emorragie da rottura di varici gastroesofagee: gestione nel DEA

Federico Miglio, Paolo Mulè

Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi

SINTESI

In questo articolo sulle emorragie digestive superiori, dedicato ai sanguinamenti da rottura di varici gastroesofagee, vengono affrontati i problemi connessi al loro trattamento nel DEA.

Vengono richiamati concetti di epidemiologia, storia naturale, fisiopatologia delle varici esofagee e gastriche, nonché gli elementi di terapia sia non specifica (stabilizzazione) sia specifica (farmacologica ed endoscopica) ba-

sati sulle più recenti evidenze scientifiche. L'interesse precipuo del medico d'urgenza è, ovviamente, diretto ai provvedimenti necessari alla stabilizzazione emodinamica e alla terapia specifica farmacologica. Pur non rientrando i provvedimenti endoscopici e quelli profilattici nell'ambito delle competenze del medico d'urgenza, questi vengono comunque brevemente trattati per una maggiore comprensione dell'intera problematica.

Casi clinici

Caso n. 1

MT. M, femmina di 66 anni portatrice di cirrosi epatica HCV e alcol relata con varici esofagee e gastropatia congestizia. Si reca in PS per ematochezia di sangue rosso.

All'arrivo in PS la paziente è lucida, orientata, presenta: PA 110/70, FC 95, SpO₂ 97% in aria ambiente. All'ER si evidenziano tracce di feci miste a sangue. Il medico decide di posizionare un SNG che evidenzia la presenza in cavità gastrica di sangue rosso vivo. Viene attivata EGDS in urgenza.

I parametri laboratoristici sono:

- GB 2,82 x 10³;
- GR 3,18 x 10⁶;
- Hb 7,8 g/dl;
- Hct 22,9%;
- PLT 49 x 10³;
- INR 1,35;
- aPTT ratio 1,21;
- Urea 45 mg/dl;
- Creatinina 0,93 mg/dl;
- K⁺ 4,8 mmol/l;
- Na⁺ 140 mmol/l.

Viene infusa alla paziente una fiala di Konakion in 100 ml di soluzione fisiologica e vengono chiesti 1000 ml di plasma fresco.

Le condizioni emodinamiche sono stabili e si procede a EGDS che evidenzia sanguinamento a getto proveniente da una formazione varicosa cardiale. Viene effettuato trattamento sclerosante con arresto del sanguinamento.

Viene disposto il ricovero nell'area critica della Medicina d'Urgenza e da qui trasferita, il giorno dopo, in reparto medico. Dopo circa 20 giorni la paziente si ripresenta in PS per sintomatologia analoga. Non risultano notizie circa il trattamento ed il *follow up* effettuato. PA 140/70, SpO₂ 97%.

Gli esami di laboratorio evidenziano:

- GB 9,78 x 10³;
- GR 3,35 x 10³;
- Hb 6,5 g/dl;
- INR 1,44.

Restanti dati analoghi ai precedenti.

Viene attivato immediatamente l'endoscopista e iniziata trasfusione di GRC gruppo O negativo. L'endoscopista rileva una varice cardiale (la medesima?) che presenta tracce di recente sanguina-

mento e posiziona un laccio elastico sopra a essa. Subito dopo il posizionamento del laccio inizia una nuova emorragia a monte della precedente che viene trattata con iniezione sclerosante ottenendo il temporaneo arresto dell'emorragia. Anche stavolta viene ricoverata in area critica.

Caso n. 2

GM. M., maschio di 67 anni, con epatocarcinoma su cirrosi epatica HCV relata. Recente ricovero per encefalopatia porto-sistemica, portatore di varici esofagee. Viene in PS lamentando melena dal giorno prima. All'arrivo in PS il paziente presenta franca ematemesi, PA 130/70, FC 67, SpO₂ 96% in aria ambiente. Un emocromo urgente evidenzia anemia con Hb 8,3 g/dl. Vengono infusi 500 ml di colloidali, somministrate due fiale di inibitori della pompa protonica (IPP) in soluzione fisiologica e viene attivata EGDS.

Il laboratorio mostra:

- GB 6,41 x 10³;
- GR 2,65 x 10⁶;
- Hb 8,9 g/dl;
- Hct 25,4%;
- PLT 90 x 10³;
- INR 1,79;
- aPTT *ratio* 1,36;
- Urea 90 mg/dl;
- Creatinina 1,15 mg/dl;
- K⁺ 4,9 mmol/l;
- Na⁺ 138 mmol/l.

L'endoscopista evidenzia la presenza di tre cordoni varicosi esofagei, uno dei quali con segni di recente sanguinamento e un altro con evidenti "segni rossi" (RWM). Entrambe le varici vengono trattate con iniezione sclerosante. Si associa gastropatia congestizia marcata con numerose erosioni. Viene segnalato alto rischio di risanguinamento. Il paziente viene poi ricoverato in reparto medico di degenza ordinaria.

Caso n. 3

R. R., maschio di 66 anni, portatore di cirrosi biliare primitiva in attesa di OLT. In PS per ripetuti episodi di ematemesi nelle ultime 3 ore.

All'arrivo mostra PA 95/60, FC 112, SpO₂ 98%. Il medico chiede 600 ml di sangue (GRC), 1000 ml di plasma, inizia infusione di Stilamin e attiva l'endoscopista. L'EGDS non rileva fonti di sanguinamento attivo ma solo viscere con ingesti e sangue non digerito, oltre a varici distali grandi con segni rossi che non vengono trattate. Viene consigliato controllo endoscopico a 24 h.

Dopo poco arrivano i referti dal laboratorio analisi:

- GB 8,13 x 10³;
- GR 3,55 x 10⁶;
- Hb 9,8 g/dl;
- Hct 38,7%;
- PLT 159 x 10³;
- INR 1,61;
- aPTT *ratio* 1,26.

Introduzione

Nel precedente articolo, comparso su "Emergency Care Journal" n. 5 del mese di ottobre 2008, abbiamo trattato le emorragie del tratto gastroenterico superiore di origine non varicosa, riservandoci di affrontare in un articolo successivo il problema delle emorragie da rottura di varici esofagee e gastriche, sia per la complessa patologia di cui costituiscono una delle principali complicanze (cirrosi epatica, ipertensione portale), sia per le peculiarità terapeutiche e gestionali di questa drammatica emergenza medica.

Già in precedenza avevamo posto in risalto come la gestione dei pazienti con emorragia digestiva richiedesse l'impiego di un "team" di specialisti dedicato, costituito dal medico di urgenza, dall'anestesista, dal gastroenterologo/epatologo, dall'endoscopista, dal radiologo interventista e da infermieri addestrati all'assistenza di questa tipologia di pazienti.

Recenti linee guida¹ sembrerebbero indicare che, anche se con bassi gradi di raccomandazione e di evidenza, l'organizzazione di unità operative specifiche dove accogliere i pazienti con emorragia digestiva migliorerebbe l'esito della terapia e la sopravvivenza. In Italia, al momento, tali unità sono rare e i pazienti vengono quasi sempre indirizzati al DEA e da qui, se necessario, alle unità di terapia intensiva o semi-intensiva. È quindi richiesta al medico d'urgenza la capacità di intervenire in maniera appropriata ed efficiente nel più breve tempo possibile per la parte che gli compete (primo approccio, diagnosi, stabilizzazione, terapia in emergenza, coinvolgimento degli specialisti di riferimento e invio nel reparto appropriato). Premessa fondamentale perché questo compito possa essere svolto nella maniera più efficace possibile è che il medico di urgenza sia sufficientemente a conoscenza della fisiopatologia dell'ipertensione portale e della terapia farmacologica e interventistica da effettuare in emergenza.

L'intento di questo articolo è, pertanto, anche sulla base dei problemi sollevati dai casi clinici descritti, quello di richiamare i concetti di epidemiologia, storia naturale, fisiopatologia delle varici esofagee e

TAB. 1

Le principali cause di emorragia digestiva superiore*.

Cause di sanguinamento	Frequenza relativa
• Ulcera peptica	44%
• Esofagite	28%
• Gastrite/erosioni	26%
• Duodenite erosiva	15%
• Varici	13%
• Gastropatia congestizia	7%
• Neoplasie	5%
• Mallory-Weiss	5%
• Anomalie vascolari	3%

* Modificata da SIGN¹.

gastriche e di fornire elementi di terapia sia non specifica (stabilizzazione), sia specifica (farmacologica ed endoscopica), basati sulle più recenti evidenze scientifiche, nonché indicazioni utili, anche se non strettamente pertinenti all'emergenza, per la prevenzione primaria e secondaria della rottura delle varici.

Definizione e fisiopatologia

L'emorragia da varici è la principale complicanza dell'ipertensione portale ed è responsabile di circa il 10-30% di tutte le emorragie digestive superiori¹ (Tabella 1).

Si definisce ipertensione portale un aumento della pressione nel sistema venoso portale.

Esso riceve circa 1500 ml/min di sangue proveniente dall'intestino tenue, dal colon, dalla milza e dal pancreas. Una ostruzione del flusso, o un aumento delle resistenze a qualsiasi livello dell'albero portale, comporta un aumento pressorio nel sistema e il formarsi di circoli collaterali tra la vena porta e la vena cava (superiore/inferiore), creando le condizioni per il formarsi di varici esofagee e gastriche².

Le molteplici cause di ipertensione portale sono riassunte nella Tabella 2.

In corso di cirrosi epatica, stadio finale della storia naturale di molte malattie epatiche croniche, la pressione portale aumenta per un incremento delle resistenze vascolari sia da cause meccaniche (distorsione architetturale del fegato e noduli rigenerativi) sia dinamiche (vasocostrizione) conseguenti soprattutto a uno squilibrio tra fattori vasocostrittori e vasodilatatori a favore dei primi³. Liper-

TAB. 2

Classificazione dell'ipertensione portale*.

• Pre-epatica	Trombosi vena porta Trombosi vena splenica Splénomegalia massiva (S. di Banti)
• Epatica	Pre-sinusoidale Schistosomiasi Fibrosi epatica congenita Sinusoidale Cirrosi (varie cause) Epatopatia alcolica Post-sinusoidale Sindrome veno-occlusiva (ostruzione sinusoidi)
• Post-epatica	S. di Budd-Chiari Ostruzione vena cava inferiore Cause cardiache Cardiomiopatia restrittiva Pericardite costrittiva Scompenso congestizio severo

* Modificata da Harrison, *Principles of Internal Medicine*, 17^a ed.

tensione portale determina, inoltre, un caratteristico circolo iperdinamico e una riduzione delle resistenze vascolari nel circolo splancnico e periferico causato da un eccessivo rilascio di fattori endogeni vasodilatatori come il "Nitric Oxide" (NO)⁴. La vasodilatazione splancnica aumenta, a sua volta, il flusso portale e, di conseguenza, la pressione, ma sottende anche alla liberazione e all'attivazione di fattori antinatriuretici responsabili di ritenzione sodica e della formazione di ascite⁴.

Storia naturale ed epidemiologia

L'aumento della pressione portale, conseguente a un aumento della pressione nei circoli collaterali formati, comporta una ulteriore dilatazione delle varici, una riduzione dello spessore della parete vascolare, un aumento della tensione sulle pareti e infine, la rottura del vaso.

Questo processo riceve la sua spinta finale quando il "gradiente" pressorio tra la pressione bloccata e libera (HVPG = *Hepatic Venous Pressure Gradient*) raggiunge il livello di 12 mmHg⁵. Approssimativamente circa il 50% dei pazienti con cirrosi epatica sviluppa varici esofagee, mentre a livello gastrico si formano nel 5-33% dei pazienti. La loro presenza correla strettamente con la severità della malat-

TAB. 3

Classificazione di Child-Pugh-Turcotte dell'insufficienza epatica*.

Dati clinico/laboratoristici	Score		
	1	2	3
• Encefalopatia	No	Moderata	Severa
• Ascite	No	Lieve	Moderato/ severo
• Bilirubina (mmol/l)	< 34	34-51	> 51
• Albumina (g/l)	> 35	28-35	> 28
• Tempo di protrombina (sec)	< 4	4-6	> 6
o INR	< 1,3	1,3-1,5	> 1,5

Sulla base dello "score" vengono individuate tre classi:

Score	Classe
• 5-6	A
• 7-9	B
• 10-15	C

*Modificata da SIGN¹.

tia epatica, espressa dallo *score* di Child-Pugh-Turcotte (il 10-20% di pazienti Child A e il 70-80% di pazienti Child C sviluppa varici)⁶ (Tabella 3).

Alcuni pazienti possono sviluppare varici ed emorragie precocemente anche in assenza di cirrosi, come, ad es., il 16% dei pazienti con epatite cronica e fibrosi portale "a ponte"⁷. Nei pazienti con cirrosi si ha un incremento delle varici di circa il 5-8% all'anno, ma solo nell'1-2% dei casi diverranno di dimensioni tali da costituire un serio rischio emorragico. Notevole è la differenza di rischio emorragico tra le varici definite all'esame endoscopico piccole e quelle definite grandi: ogni 2 anni sanguina solo il 7% delle prime, ma nello stesso periodo ben il 30% delle seconde presenta episodi di sanguinamento⁸.

Approssimativamente il 4-30% dei pazienti con varici piccole sviluppa varici larghe nel corso di un anno e diverrà a rischio emorragico. Il 30% dei pazienti con varici esofagee sanguina entro il primo anno dalla diagnosi e la mortalità conseguente è in rapporto alla severità della malattia epatica di base. La mortalità in rapporto a ogni episodio emorragico è inferiore al 10% nelle cirrosi compensate in classe Child A, mentre sale a più del 70% in quelle in classe C. Il rischio di risanguinamento è elevato, raggiungendo l'80% entro un anno dal primo episodio⁹.

Le varici gastriche sono meno frequenti rispetto a quelle esofagee e sono presenti nel 5-33% dei pazienti affetti da ipertensione portale, con un'incidenza emorragica del 25% in 2 anni e con un rischio maggiore per quelle del fondo gastrico. Come le varici esofagee, anche quelle gastriche vengono definite, in base alla loro dimensione, grandi, medie e piccole rispettivamente, se > 10 mm, tra 5 e 10 mm e se < 5 mm. Anche per le varici gastriche la classe di Child ha valore prognostico essendo le classi C e B più esposte della classe A al rischio emorragico^{9,10}.

Come e perché misurare la pressione portale

Il metodo maggiormente utilizzato per misurare la pressione portale è la determinazione della pressione epatica bloccata o "Wedget Hepatic Venous Pressure" (WHVP). Essa si ottiene incannulando un ramo della vena porta mediante un catetere sospinto fino al blocco, oppure, ancora meglio, insufflando un palloncino fino al blocco della vena e procedendo alla misurazione della pressione. La misurazione della WHVP è corretta mediante la determinazione della pressione libera FHVP (*Free Hepatic Venous Pressure*). La differenza tra questi due valori pressori determina il gradiente pressorio epatico o "Hepatic Venous Pressure Gradient" (HVPG). L'HVPG nel soggetto normale è di 3-5 mmHg. Le sue modificazioni nel corso della storia naturale della cirrosi (ove può superare i 12 mmHg) sono il migliore fattore prognostico per l'insorgenza di varici, per predire il rischio emorragico, di scompenso e di morte^{5,11,12}.

La tensione che si determina sulle pareti dei vasi, con la conseguente erosione e dilatazione delle pareti, è probabilmente il fattore principale responsabile della rottura: per cui varici di grandi dimensioni tendono a rompersi più facilmente rispetto a quelle piccole.

Accanto al diametro, un fattore determinante è la pressione all'interno della varice che è direttamente correlata con l'HVPG. Una riduzione dell'HVPG si associa ad un minor rischio di rottura. Infatti, quando l'HVPG è < 12, si riducono sia il rischio emorragico, sia quello di risanguinamento⁹. Malgrado ciò la determinazione routinaria della WHVP e dell'HVPG rimangono confinati, almeno per ora, alla stratificazione del rischio dei pazienti solo nell'ambito di studi clinici controllati, essendo il metodo di determinazione cruento e indaginoso^{13,14}.

Diagnosi e "screening"

L'esame endoscopico rimane il *gold standard* per la identificazione delle varici, per la determinazione

delle loro dimensioni e per evidenziare l'eventuale presenza di alterazioni della parete vascolare, quali, ad es., i segni rossi. Tali parametri sono essenziali per la valutazione prognostica e l'inizio di eventuale terapia preventiva¹⁵. Rimane il fatto che l'endoscopia è un esame invasivo e spesso di non facile esecuzione in presenza di sanguinamento attivo. Un metodo alternativo è l'endoscopia mediante video-capsula che avrebbe, in alcuni studi pilota, dato risultati incoraggianti sia per il valore predittivo, sia per la tollerabilità da parte dei pazienti. Tuttavia sono necessari ulteriori indagini sulla riproducibilità, affidabilità e accuratezza dell'indagine¹⁴. Una ulteriore tecnica, sebbene assai poco valida come seconda scelta, è l'ultrasonografia con studio doppler del circolo portale. L'ecografia non consente una descrizione macroscopica delle varici, essenziale per una valutazione prognostica, ma è in grado di stabilire, con sicurezza, la presenza o meno di ipertensione portale e di varici¹⁵.

Gli esperti concordano sul fatto che la valutazione delle dimensioni delle varici debba essere la più semplice possibile. Si è pertanto deciso di suddividerle in "piccole" o "grandi", sia attraverso metodiche semi-quantitative sia mediante misurazione diretta, identificando in un diametro di 5 mm il *cut off* discriminante.

Un altro schema classificativo suddivide le varici in tre categorie: piccole, medie e grandi. Vengono definite varici piccole quelle con minimale rilievo sulla mucosa esofagea, medie quelle che appaiono tortuose e che occupano un terzo circa del lume esofageo, grandi quelle che occupano più di un terzo del lume esofageo¹⁵. Tale suddivisione, tuttavia, non comporta una più dettagliata stratificazione del rischio anche agli effetti della prognosi, essendo le raccomandazioni per le varici di dimensioni medie e grandi le medesime¹⁵. Va inoltre accertata la presenza, sulla parete delle varici, di segni rossi (*red wale making* – RWM –, *cherry red spots* – CRS – o *haematocistis spots* – HCS –).

Vi è ormai generale accordo sui seguenti criteri di diagnosi e "follow up"¹⁵:

1. effettuata una diagnosi di cirrosi epatica, è necessario eseguire un esame esofagogastroduodenoscopico (EGDS) per valutare la presenza o meno di varici esofagee o gastriche;
2. accertata la presenza di varici, vi è accordo di eseguire i successivi controlli in funzione della severità della malattia:
 - cirrosi compensata senza varici, EGDS ogni 2-3 anni;

TAB. 5

Fattori di rischio emorragico da varici esofagee⁸.

- Dimensione delle varici
- Presenza di punti e segni rossi sulle pareti dei vasi (CRS, RWM)
- Cirrosi scompensata (Child-Pugh B/C)
- Consumo continuativo di alcol
- Reflusso gastroesofageo

TAB. 6

Fattori di rischio per emorragia da varici gastriche⁸.

- Dimensione delle varici fundiche¹³
- Classe Child (C > B > A)
- "Red spots" endoscopici

- cirrosi compensata con varici di piccole dimensioni, EGDS ogni 1-2 anni;
- cirrosi scompensata, EGDS ogni anno.

Infine, la diagnosi di emorragia acuta da varici esofagee si pone sulla base dei seguenti criteri¹⁵:

- sanguinamento macroscopicamente visibile da una varice;
- presenza di coaguli su di una varice;
- presenza di "white nipple" o "punti bianchi" su di una varice;
- presenza di varici senza altre potenziali fonti emorragiche.

In conclusione, i fattori di rischio emorragico sono elencati nelle Tabelle 5 e 6.

Approccio al paziente con emorragia acuta da varici nel DEA

La rottura delle varici è responsabile del 70% di tutte le emorragie nel cirrotico. L'emorragia in corso di cirrosi epatica è associata a elevata mortalità. Il 70% dei pazienti non trattati muore entro il primo anno¹⁶. La mortalità complessiva dei pazienti con varici è del 14%¹. È pertanto fondamentale, come già precedentemente raccomandato, una gestione del paziente che preveda, oltre al medico dell'urgenza, l'intervento coordinato degli specialisti di riferimento (anestesisti, gastroenterologi, radiologi interventisti).

TAB. 7

Classificazione dello shock ipovolemico da perdite ematiche nell'adulto*.

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Perdite ematiche volume (ml)	< 750	750-1500	1500-2000	> 2000
Perdite ematiche (% sangue circolante)	0-15	15-30	30-40	> 40
PA sistolica	Invariata	Normale	Ridotta	Molto ridotta
PA diastolica	Invariata	Aumentata	Ridotta	Molto ridotta/ non percepibile
Freq. cardiaca	Lieve tachicardia	100-120	120	> 120
Freq. respiratoria	Normale	Normale	Aumentata > 20/min	Aumentata > 20/min
Stato mentale	Vigile, assetato	Ansioso o aggressivo	Ansioso, aggressivo o soporoso	Saporoso, confuso o non cosciente

* Modificata da Baskett PJF *et al.* ABC of major trauma. Management of hypovolemic shock. *BMJ* 1990; 300: 1453-57.

Se, da una parte, il riscontro diagnostico di una emorragia digestiva del tratto gastroenterico superiore, indipendentemente dalla causa, è caratterizzato dal riscontro di ematemesi, vomito caffeano, rettorragia o melena, è però altrettanto vero che la grande maggioranza dei pazienti con emorragia da varici è affetta da una malattia cronica di fegato e, pertanto, è possibile che si presenti con ittero, ascite, encefalopatia e severa anemia. Di questo il medico d'urgenza deve tenere conto nell'indirizzare l'anamnesi, l'esame obiettivo, le richieste di esami di laboratorio e di diagnostica per immagini. È necessario ribadire, inoltre, che sia il rischio di sanguinamento sia la prognosi sono legati strettamente alla severità della malattia epatica di base ed è, quindi, fondamentale riuscire a raccogliere gli elementi laboratoristici e clinici necessari alla formulazione della classificazione di Child-Pugh-Turcotte. La mortalità dopo terapia endoscopica è, ad esempio, del 32% nei pazienti in classe Child A e del 79% nei pazienti in classe B e C¹⁵.

Da uno studio pubblicato negli anni '80¹⁷ risulta che la mortalità da emorragia varicosa a sei settimane dall'episodio era del 45%. Al contrario, studi più recenti¹⁸, indicano un netto miglioramento della sopravvivenza, con una mortalità a sei settimane del 15-20%. Il progresso ottenuto in questi ultimi anni è dovuto principalmente a un migliore inquadramento diagnostico dei pazienti, a più affidabili criteri di valutazione prognostica, sia in riferimento al risanguinamento sia alla mortalità, alla migliorata efficacia dei trattamenti intensivi-rianimatori in caso

di emorragie acute e alla maggior attenzione alla prevenzione e al trattamento delle complicanze e del risanguinamento.

È quindi necessario, nel sospetto di emorragia da varici esofagee, orientare sia l'anamnesi sia il quadro obiettivo verso l'inquadramento della malattia epatica di base e la valutazione dello stadio evolutivo. Fa parte di questo "step" la raccolta anamnestica, qualora possibile, orientata verso precedenti infezioni virali (HBV, HCV), il consumo di alcol, la presenza di malattie metaboliche (steatosi, emocromatosi) e biliari (cirrosi biliare cronica, colangite sclerosante).

L'esame obiettivo deve essere il più accurato possibile, anche nelle spesso drammatiche condizioni di presentazione di questi pazienti, mirato al riscontro di un eventuale ittero (colestasi), di ascite, di circoli collaterali evidenti sulla parete addominale, di encefalopatia, di epatosplenomegalia.

Può essere estremamente utile l'esecuzione di una ultrasonografia.

Il medico d'urgenza deve, inoltre, poter essere in grado di valutare le perdite di volume per orientarsi sulla necessità di una rapida espansione dei liquidi e di eventuali trasfusioni (Tabella 7).

Terapia dell'emorragia acuta da varici in urgenza

Misure generali non specifiche

La terapia dell'emorragia acuta da varici si avvale di una strategia che prevede interventi generali non

specifici di competenza del medico d'urgenza o del rianimatore e di una terapia specifica farmacologica (farmaci vasoattivi) ed endoscopica. Sia il *report* sulla *Consensus Conference* di Baveno¹⁶ sia le recenti linee guida americane¹³, scozzesi¹ e della WGO¹⁵ confermano che l'approccio non specifico o generale si avvale di provvedimenti comuni a tutti i pazienti con emorragia digestiva (stabilizzazione emodinamica, rianimazione). Tuttavia bisogna porre attenzione su alcune precauzioni necessarie in corso di malattie epatiche avanzate.

L'elevato rischio di "ab ingestis" di questi pazienti, in particolare se affetti da encefalopatia, richiede frequentemente una intubazione orotracheale protettiva. Il rischio è particolarmente elevato, infatti, il 35% dei pazienti con "ab ingestis" va incontro a complicanze cardiopolmonari con una mortalità del 55%¹.

La correzione della volemia va eseguita con cautela in riferimento alla quantità di sangue da trasfondere che deve essere sufficiente a mantenere il livello di Hb attorno agli 8 g/dl, ed è preferibile l'utilizzo di globuli rossi concentrati piuttosto che di sangue intero. La *overtransfusion* provoca un aumento della pressione portale con un maggiore rischio di risanguinamento e un aumento della mortalità¹⁹.

È necessario, inoltre, ricordare che le infusioni di cristalloidi possono determinare un incremento del versamento ascitico e favorire, se troppo abbondanti, episodi emorragici ricorrenti²⁰.

Nei pazienti con coagulopatia e/o trombocitopenia sono indicate trasfusioni di plasma fresco. Uno studio multicentrico ha dimostrato che la somministrazione di fattore VII (RF VIIa) non è superiore alla terapia standard, ma si è dimostrata efficace nel ridurre il numero di pazienti con mancata risposta emostatica al trattamento endoscopico¹³.

Un breve ciclo (al massimo 7 giorni) di terapia antibiotica va effettuato in tutti i pazienti con emorragia digestiva da rottura di varici. Gli antibiotici più indicati appartengono alla classe dei chinoloni o delle cefalosporine. Tale ciclo di terapia antibiotica trova la sua giustificazione nella frequente presenza di processi infettivi in questi pazienti (peritoniti batteriche spontanee o altro).

La presenza di un'encefalopatia, spesso indotta dall'emorragia, richiede una terapia specifica (lattulosio).

Lo stesso vale per l'ascite, frequente complicanza dell'ipertensione portale. È necessario, a questo proposito, impostare un attento bilancio idroelettrolitico mantenendo il flusso urinario > di 40 ml/h. Qualora l'ascite sia tesa e/o particolarmente volu-

minosa, è necessario eseguire una paracentesi con infusione di albumina¹⁶.

Nel corso di una emorragia digestiva da rottura di varici non è raccomandato l'uso routinario di un sondino nasogastrico²¹.

Terapia farmacologica specifica

Tale terapia è possibile in ogni Pronto Soccorso purché si disponga dei farmaci vasoattivi indicati (somatostatina, terlipressina, octreotide). La loro efficacia si è rivelata infatti, in acuto, sovrapponibile alla terapia endoscopica²², per cui si ritiene oggi, sulla base dei *trials* clinici e delle linee guida disponibili^{1,13,15,16,20} che la somministrazione di tali farmaci debba essere intrapresa anche solo nel sospetto di una emorragia da rottura di varici, in attesa di una conferma endoscopica entro 12 ore¹³. La terapia farmacologica va poi proseguita per 3-5 giorni in caso di conferma della diagnosi¹³.

Il razionale all'uso dei farmaci vasoattivi risiede nella loro capacità di ridurre la pressione portale¹⁶. Ciò è ottenuto attraverso la loro azione vasocostrittiva che porta a una riduzione del flusso ematico in tutto il distretto splancnico, compreso quello portale. La vasopressina e il suo analogo sintetico terlipressina (Glipressina) sono potenti agenti vasocostrittori, efficaci nel ridurre la pressione portale, ma gravati da non trascurabili effetti collaterali, e per questo da evitare nei pazienti con cardiopatia ischemica e ischemie critiche periferiche¹⁶. La terlipressina è utilizzata alla dose di 2 mg ogni 4 ore per via ev, poi ridotta a 1 mg ogni 4 ore una volta ottenuto il controllo dell'emorragia²².

La somatostatina agisce anch'essa come un vasocostrittore soprattutto in quanto inibisce il rilascio di glucagone (peptide vasodilatante). Oltre a ciò il suo analogo sintetico octreotide possiede un'azione vasocostrittiva diretta. Il vantaggio di questi ultimi farmaci risiede negli scarsi effetti collaterali che ne possono permettere un utilizzo più prolungato.

La somatostatina viene somministrata in bolo ev al dosaggio di 200 mcg, a seguire una infusione di 250 mcg/h^{13,16}. L'octreotide viene somministrato in bolo alla dose di 50 mcg, seguito da un'infusione di 50 mcg/h per 5 giorni^{13,16}.

Persistono, al momento, ancora dubbi sul reale valore terapeutico di questi farmaci, in quanto il loro uso è basato su *trials* clinici non del tutto omogenei. In ogni caso, le linee guida suggeriscono comunque di iniziare il trattamento vasoattivo il più precocemente possibile, prima ancora dell'endoscopia, e di mantenerlo per almeno 5 giorni^{13,16,23}.

Terapia endoscopica specifica

Sebbene non di pertinenza del medico d'urgenza, è tuttavia necessario richiamare brevemente le nozioni principali.

Tre sono le opzioni a disposizione dell'endoscopista una volta accertata la diagnosi di emorragia da varici o semplicemente di varici esofagee medio-grandi a elevato rischio emorragico.

- Legatura delle varici.
È al momento la tecnica di scelta. La procedura consiste nell'aspirazione della varice sanguinante attraverso un "device" annesso all'endoscopio, che poi permetterà di posizionare un elastico attorno al vaso sanguinante "strozzandolo" e arrestando il sanguinamento. Non si dovrebbero posizionare più di 5-8 elastici per sessione e le sedute saranno programmate ogni 2-3 settimane, fino alla completa oblitterazione delle varici. La tecnica è sicuramente meno gravata da complicanze rispetto alla scleroterapia.
- Scleroterapia.
Per questa modalità di occlusione endoscopica delle varici sono a disposizione diversi agenti sclerosanti, quali, ad esempio, il polidocanolo, l'etanamina, l'etanolo, il tetradecyl solfato ecc., tutti equivalenti in quanto a efficacia. Tecnicamente si tratta di iniezioni intravaricose e/o paravaricose della sostanza sclerosante da effettuarsi ogni 1-3 settimane. Poiché la frequenza delle recidive emorragiche è del 50-70% dei casi, è richiesto un *follow up* con controlli ogni 3-6 mesi. Complicanze frequenti sono dolori retrosternali, mediastinite, disfagia e sanguinamento post-sclerosi.
- Occlusione mediante cianoacrilato.
Si tratta di una sostanza adesiva particolarmente usata per l'occlusione delle varici gastriche. Essa viene iniettata all'interno della varice determinandone l'embolizzazione. Le complicanze sono costituite dalle embolie polmonari, spleniche e cerebrali.

La combinazione della terapia farmacologica con quella endoscopica è ormai entrata nell'uso routinario nel trattamento dell'emorragia acuta da varici in quanto numerosi *trials* clinici controllati hanno dimostrato che l'efficacia della legatura e della scleroterapia dei vasi implicati è significativamente aumentata quando combinata con la terapia farmacologica²⁴. La combinazione di farmaci vasoattivi, terapia endoscopica e terapia antibiotica riduce gli insuccessi al 10-15%²⁴. Se la terapia combinata con farmaci vasoattivi ed endoscopia, per quanto ripetuta a intervalli idonei, non è sufficiente ad arrestare i sanguinamenti, è indicata l'esecuzione di una

"TIPSS" (*Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt*)¹⁶.

Il tamponamento delle varici mediante il posizionamento della sonda di Sengstaken-Blackemore, pur essendo molto efficace nel controllo immediato della emorragia (80%), è frequentemente associato a complicanze, quali "ab ingestis", necrosi e perforazione dell'esofago, lesioni da decubito sulla mucosa esofagea. Viene pertanto utilizzato in emergenza nel caso di emorragie non controllabili con le altre tecniche. È necessario, in questi casi, tenere presente che il sondino non deve essere lasciato a dimora per più di 24 ore. Il tamponamento può costituire, inoltre, una misura ponte nel caso di non immediata disponibilità dell'endoscopista o in attesa di una "TIPSS"^{13,15}.

Infine, la terapia chirurgica (*shunt* porto-cavale) può essere considerata un'opzione nei pazienti in classe Child A²⁴.

Profilassi

La profilassi dell'emorragia digestiva da varici si basa su due principali orientamenti strategici:

- la profilassi del primo sanguinamento, a cui recentemente si è aggiunta la cosiddetta pre-profilassi, cioè la prevenzione dello sviluppo delle varici;
- la profilassi del risanguinamento.

Da un punto di vista pratico si dispone di farmaci e di tecniche endoscopiche.

Farmaci

I beta-bloccanti sono stati introdotti circa 28 anni fa da Lebrek e Coll. (*Lancet* 1980) sulla base del concetto che, riducendo la gittata cardiaca, essi provocano un calo del flusso e della pressione portale. Sono utilizzati i beta-bloccanti non selettivi (propranololo, nadololo, timololo).

Da allora sono stati effettuati numerosi *trials* clinici e le metanalisi effettuate sono concordi nel documentare una riduzione del 15-30% dei primi sanguinamenti da varici "grandi" nei pazienti trattati rispetto a quelli non trattati²⁵.

Un altro gruppo di farmaci introdotto nella terapia profilattica delle varici sono i nitrati, in particolare l'isosorbide mononitrato (ISMN). Il meccanismo attraverso cui i nitrati determinano una riduzione della pressione portale non è stato completamente chiarito. Oltre a una riduzione del tono vascolare e delle resistenze intravascolari, è stato ipotizzato anche un rilascio del *Nitric Oxide*.

Malgrado ciò, l'ISMN, utilizzato da solo in pazienti con controindicazioni all'uso dei beta-bloccanti, si è dimostrato inefficace²⁶.

Tecniche endoscopiche

In riferimento a queste tecniche la legatura delle varici (EVL) si è dimostrata superiore alla scleroterapia e assai efficace nella prevenzione primaria. Recentemente una metanalisi su 14 *trials* clinici comprendente 1000 pazienti ha dimostrato che la EVL riduce significativamente il rischio del primo sanguinamento²⁷.

Le più recenti linee guida disponibili concordano sui criteri di seguito riportati per quanto concerne la profilassi primaria dell'emorragia da varici^{1,13,15,16}:

1. Pazienti con cirrosi ma senza varici:
 - in questo gruppo non è raccomandato l'uso dei beta-bloccanti per la prevenzione dello sviluppo delle varici (profilassi *pre-primaria*);
 - è, invece, raccomandata l'esecuzione di una EGDS ogni 3 anni. Qualora compaiano segni di scompenso cirrotico eseguire EGDS poi *follow up* annuale.
2. Pazienti con cirrosi epatica, ma con varici piccole che non hanno ancora sanguinato:
 - nei pazienti con cirrosi e varici piccole, privi di criteri di rischio, si possono usare i beta-bloccanti, ma la loro efficacia nel prevenire il primo sanguinamento non è stata accertata ancora con sicurezza;
 - negli stessi pazienti, ma con aumentato rischio (Child B/C, segni rossi), sono indicati i beta-bloccanti;
 - nei pazienti di questo gruppo che non ricevono beta-bloccanti deve essere eseguita una EGDS ogni 2 anni. Se vi sono segni di scompenso dopo la diagnosi, sono indicati controlli con cadenza annuale. Nei pazienti trattati con beta-bloccanti non è necessaria la EGDS come *follow up*;
3. Pazienti cirrotici con varici di medio/grande calibro che non hanno ancora sanguinato:
 - in questi pazienti è indicato sia l'uso dei beta-bloccanti (propranololo o nadololo) sia la legatura;
 - i pazienti trattati con beta-bloccanti non selettivi dovranno essere portati alla massima dose tollerata;
 - nei pazienti di questo gruppo, ma privi di segni clinici/endoscopici di rischio elevato (Child A e assenza di segni rossi), sono indicati i beta-bloccanti, mentre la EVL dovrà essere riservata ai pazienti con controindicazione al loro uso. In questi pazienti la EVL dovrà essere ripetuta ogni 2 settimane sino alla completa bonifica e, successivamente, ogni 3 mesi;

- I nitrati, (da soli o associati ai beta-bloccanti), la scleroterapia, gli shunts (chirurgici, TIPSS) non sono consigliati nella profilassi del primo sanguinamento.

Per quanto concerne i pazienti che hanno già presentato un sanguinamento varicoso numerosi *trials* clinici hanno dimostrato che il tasso di risanguinamento entro 1-2 anni è significativamente ridotto con l'uso dei beta-bloccanti (da 63 al 42%) e con l'uso della scleroterapia (da 63 al 50%)²⁸. Tuttavia, in tutti gli studi la EVL delle varici si è dimostrata superiore alla scleroterapia²⁸, per cui la legatura delle varici è attualmente la terapia endoscopica di scelta¹³.

La terapia combinata beta-bloccanti + ISMN si è dimostrata superiore ai beta-bloccanti da soli. Tuttavia i numerosi effetti collaterali fanno sì che prevalga l'uso dei beta-bloccanti in monoterapia¹³.

In conclusione, in questo gruppo di pazienti le linee guida a oggi disponibili consigliano:

1. i pazienti con cirrosi epatica sopravvissuti al primo episodio emorragico devono ricevere terapia profilattica preferibilmente sotto forma di un'associazione di beta-bloccanti non selettivi con legatura delle varici;
2. la dose dei beta-bloccanti è quella massima tollerata e la legatura dovrà essere effettuata secondo gli schemi di *follow up* già menzionati nel punto 3;
3. nei pazienti Child A o B con risanguinamento malgrado terapia profilattica è indicata una TIPSS e, per i pazienti in Child A, nei centri ove è disponibile, lo *shunt* chirurgico. I pazienti già candidati per un trapianto dovranno essere rivalutati (Figura 1)^{13,16}.

Rivalutazione critica dei casi clinici

Alla luce di quanto finora esposto e rivalutando criticamente i casi, clinici è possibile sottolineare che, per quanto concerne il primo caso, un punto critico assai rilevante nella gestione della paziente è stato il mancato uso di farmaci vasoattivi. Questi, come abbiamo visto, vanno somministrati ancor prima dell'endoscopia e in contemporanea con l'eventuale trattamento rianimatorio. La loro efficacia sta nel facilitare l'arresto spontaneo dell'emorragia, nel garantire una migliore emostasi endoscopica e nella riduzione del rischio di risanguinamento. Vale la pena sottolineare come la paziente abbia risanguinato dopo la legatura e come l'episodio emorragico descritto sia stato preceduto da altro evento analogo. Anche in mancanza di notizie al riguardo, va segnalato come al trattamento del primo episodio emorragico dovesse fare seguito l'instaurazione di trattamento farmacologico profilattico e come fosse da eseguire un

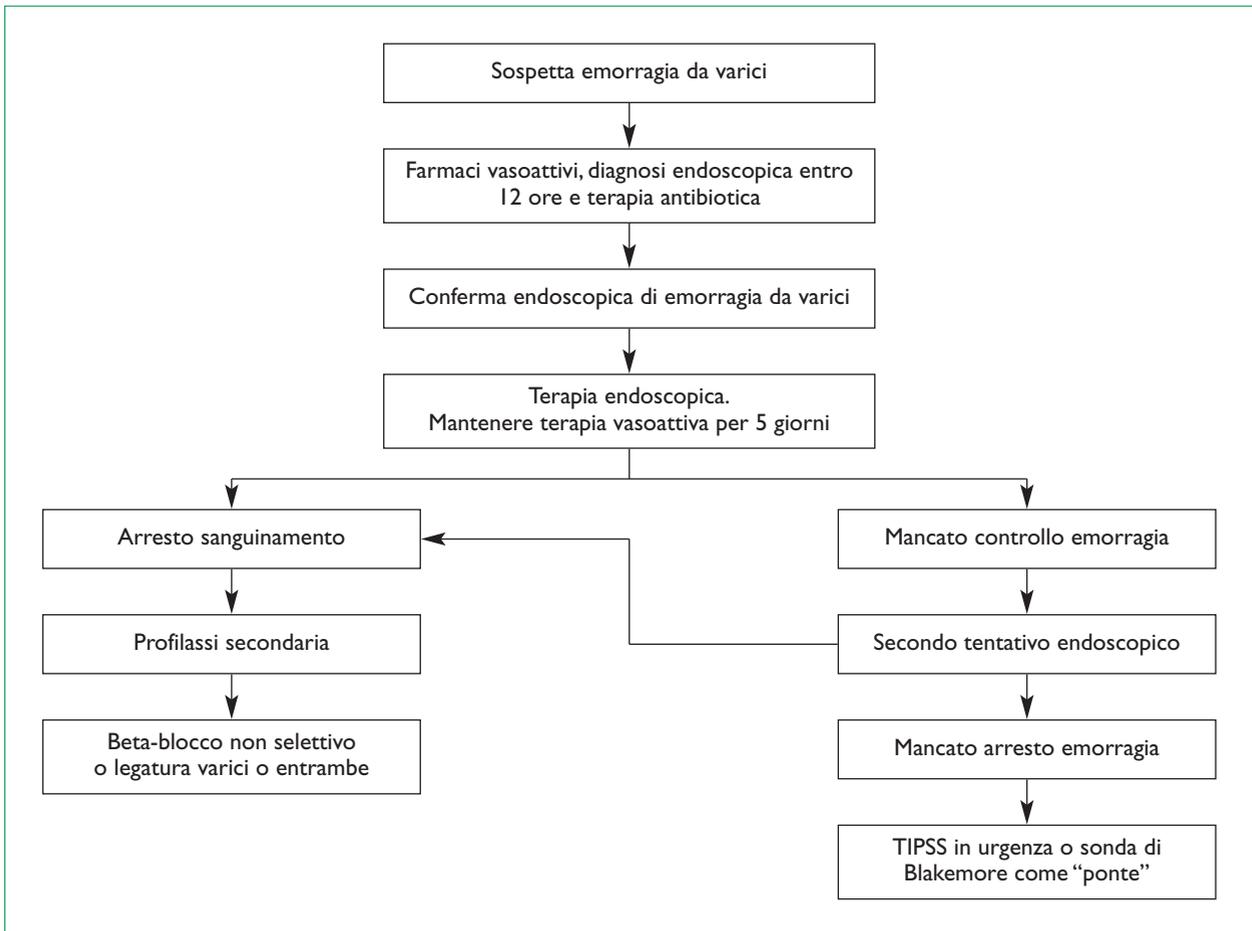


Fig. 1 - Algoritmo di trattamento delle emorragie varicose (modificato da Dib N e Coll. CMA 2006; 174: 1433-43).

controllo endoscopico a una settimana di distanza. La somministrazione poi, in acuto, di un farmaco coagulante e di plasma fresco è risultato un provvedimento non necessario in urgenza e potenzialmente pericoloso: non vi era coagulopatia severa né era stata valutata la perdita di volume. Va tenuto conto del fatto che la somministrazione di plasma può peggiorare la ritenzione sodica e incrementare la pressione portale. Infine, non vi era la necessità di posizionare un sondino nasogastrico alla paziente in oggetto. Anzi, l'opportunità di tale manovra viene esclusa da tutte le linee guida considerate.

In riferimento al secondo caso, deve essere sottolineato come la terapia con colloidali sia stata effettuata in assenza di reali indicazioni, il che comporta la possibile evenienza delle complicazioni già segnalate, a questo proposito, per il caso precedente. Anche in questo paziente non sono stati usati farmaci vasoattivi, ma farmaci inibitori della pompa protonica, assolutamente inutili. L'endoscopista, poi, aveva identificato tre cordoni varicosi, dei quali uno con segni di recente sanguinamento e un al-

tro con segni rossi: correttamente è stato effettuato un trattamento sclerosante profilattico, anche se in queste situazioni si è dimostrata più efficace l'EVL. Per ciò che riguarda la disposizione finale, pensiamo fosse indicato, dato l'alto rischio di risanguinamento, il ricovero in ambiente semi-intensivo. La sequenza degli interventi intrapresi dal medico d'urgenza nel terzo caso descritto è congrua con quanto sin qui esposto:

- valutazione anamnestica, obiettiva e laboratoristica corretta;
- stima delle perdite ematiche effettuata in maniera corretta;
- è stata somministrata terapia vasoattiva (che, per inciso, ha contribuito all'arresto spontaneo del sanguinamento).

Per quanto concerne l'endoscopista, invece, vale la pena di segnalare che, in assenza di una fonte emorragica attiva, ma in presenza di cordoni varicosi "a rischio", non ha ritenuto di intraprendere alcun provvedimento profilattico limitandosi a consigliare un controllo dopo 24 ore.

Conclusioni

Riassumendo schematicamente le raccomandazioni basate sull'evidenza clinica oggi disponibili e fatte proprie dalle linee guida precedentemente citate^{1,5,13,15,16}, emergono i seguenti punti:

- emorragia da varici, emergenza medica da trattare in terapia semi-intensiva/intensiva;
- trasfusioni (cautela), meglio globuli rossi concentrati. Mantenere Hb 8 mg/l;
- plasma *expander* (cristalloidi), attenzione alla ritenzione sodica (peggiore dell'ascite);
- profilassi antibiotica (chinolonici, ceftriaxone) a tutti i pazienti;
- endoscopia entro 12 ore dall'ammissione al DEA;
- la terapia specifica consiste in una combinazione di terapia farmacologica ed endoscopica;
- al più presto farmaci vasoattivi, anche prima dell'endoscopia (terlipressina, 2 mg ogni 4 ore; somatostatina, bolo 250 mcg seguiti da infusione 250 mcg/h; octreotide, 25-50 mcg/h preceduto da bolo 50-100 mcg).
- legatura varici o scleroterapia (preferita la legatura. Valida anche l'obliterazione con butilocianoacrilato);
- se la terapia combinata farmaco-endoscopica fallisce, ripetere i tentativi o TIPSS.

Bibliografia

1. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) clinical guideline, September 2008.
2. Garcia Tsao G *et al.* Portal pressure, pressure of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-424.
3. Abraldes JG *et al.* The management of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 685-690.
4. Menon KW *et al.* Regional and systemic emodinamic disturbances in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 617-618.
5. Lebec D. Portal hypertension: size of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980; 79: 1139-44.
6. Pagliaro L *et al.* *Portal hypertension in cirrhosis: natural history.* Blackwell Scientific, In Bosch J, Groszmann RJ: *Portal hypertension: pathophysiology.* Oxford UK, 1994, pp. 72-92.
7. Sanyal AJ *et al.* The prevalence of risk factors associated with esophageal varices in subjects with hepatitis C and advanced fibrosis. *Gastrointestinal Endosc* 2006; 64: 855-864.
8. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: a prospective multicenter study. *NEJM* 1988; 319: 983-989.
9. Bosch J *et al.* Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952-954.
10. Sarin SK *et al.* Prevalence, classification and natural history of gastric varices. *Hepatology* 1992; 16: 1343-49.
11. Groszmann RJ *et al.* Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *NEJM* 2005; 353: 2254-61.
12. D'Amico G *et al.* Hepatic Vein Pressure Gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131: 1621-24.
13. Garcia Tsao G *et al.* Prevention and management of gastroesophageal varices and haemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2086-102.
14. Garcia Tsao G *et al.* Portal hypertension and variceal bleeding- Unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008; 47: 1764-72.
15. World Gastroenterology Organisation practice guidelines: Esophageal varices, June 2008.
16. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of Baveno IV consensus workshop of methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatology* 2005; 43: 167-176.
17. Graham DY *et al.* The course of patients after variceal haemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800-809.
18. Carbonell N *et al.* Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past twenty years. *Hepatology* 2004; 40: 652-659.
19. Castaneda B *et al.* Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001; 33: 821-825.
20. Lebec D *et al.* Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 403-410.
21. Dib N *et al.* Current management of complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ* 2006; 174: 1433-43.
22. D'Amico G *et al.* Emergency sclerotherapy vs vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis. A Cochrane metanalysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1277-91.
23. Nevens F Review article: a critical comparison of drug therapies in currently used therapeutic strategies for variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 3): 18-22.
24. Villanueva C, Balanzo J. Variceal bleeding. Pharmacological treatment and prophylactic strategies. *Drugs* 2008; 68: 2303-24.
25. D'Amico G *et al.* Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
26. Garcia-Pagan JC *et al.* Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001; 121: 908-914.
27. Albillos A *et al.* Preventing first variceal haemorrhage in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S305-311.
28. De Franchis R e Primignani M. Endoscopic treatment for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 439-455.

ABSTRACT

This article on upper digestive tract bleeding, dedicated to the rupture of gastroesophageal varices, deals with the issues connected to their treatment in the Emergency Room. The authors refer to concepts of epidemiology, natural history, physiopathology of the oesophageal and gastric varices and elements of therapy, including both specific (stabilisation) and specific (pharmacology and en-

doscopy) aspects, based on the latest scientific evidence. The main interest of the ER doctor obviously involves the measures needed to achieve haemodynamic stabilisation and specific pharmacological therapy. Although the article does not examine the endoscopic and prophylactic measures taken by ER doctors, these are dealt with briefly for a better understanding of the issue as a whole.