

Linee guida per la diagnosi e la cura
delle emorragie digestive

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana all'indirizzo:
<http://www.salute.toscana.it/sst/consiglio-sanitario-regionale.shtml>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Presentazione

Prosegue l'impegno della Regione Toscana, con il contributo del Consiglio Sanitario Regionale, nel percorso di elaborazione e diffusione di linee guida con l'intento di raggiungere una riduzione della variabilità dei comportamenti clinici e offrire a operatori e cittadini informazione e aggiornamento.

Per gli operatori sanitari toscani la linea guida non è un mero ausilio alla pratica professionale o assistenza al momento della decisione clinica, bensì uno strumento che consente loro di partecipare attivamente al processo di miglioramento continuo della qualità, in quanto coinvolti direttamente nella sua elaborazione o nel suo perfezionamento con la proposta di osservazioni e integrazioni.

Nell'ambito del processo sistematico di elaborazione delle linee guida e degli indirizzi diagnostico terapeutici – strumenti di Governo clinico nel Sistema Sanitario Toscano (SST) – la multidisciplinarietà è elemento portante e garanzia di qualità per l'alta preparazione ed esperienza dei professionisti coinvolti.

La validità, la riproducibilità e la flessibilità connotano i documenti già elaborati e in corso di elaborazione.

Il nuovo impegno della sanità toscana è l'implementazione delle linee guida come strumento di reale trasferimento nella pratica clinica delle raccomandazioni basate sulle prove scientifiche, incidendo così sui comportamenti per consolidare un sistema operativamente proiettato al cambiamento.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Daniela Scaramuccia

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Mario Barresi

Simona Dei

Valerio Del Ministro

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

Settore Strumenti di Pianificazione e Programmazione socio sanitaria

Chiara Gherardeschi

Hanno collaborato

Maria Bailo

Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Calzecchi 10 - 20133 Milano - www.zadig.it

Autori e Revisori

Fabrizio Magnolfi (Coordinatore), Direttore UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda USL 8, Arezzo

Vito Annese, Direttore SOD Gastroenterologia 2, AOU Careggi, Firenze

Siro Bagnoli, Dirigente Medico SOD Gastroenterologia 2, AOU Careggi, Firenze

Umberto Bartoli, Medico di medicina generale, Specialista in Gastroenterologia, Azienda USL 3, Pistoia

Maria Rosa Biagini, Ricercatore presso l'Università degli Studi di Firenze, AOU Careggi, Firenze

Massimiliano Biagini, Direttore UOC Gastroenterologia, Azienda USL 11, Empoli

Andrea G. Bonanomi, Dirigente Medico, SOD Gastroenterologia 2, AOU Careggi, Firenze

Paolo Ceccatelli, Dirigente Medico UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda USL 8, Arezzo

Paolo Fabbrucci, Responsabile Chirurgia Casa di Cura Santa Chiara, Firenze. Casa di Cura Valdisieve, Pelago

Giorgio Frosini, Direttore UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, AOU Senese, Siena

Massimo Gabellieri, Coordinatore Infermieristico, UOC Medicina d'Urgenza-DEA/HDU, Azienda USL 10, Firenze

Stefano Grifoni, Direttore SOD Pronto Soccorso AOU Careggi, Firenze

Francesco Iovi, Dirigente Medico Dipartimento Emergenza, Azienda ULS 10, Firenze

Mario Marini, Responsabile UOS Endoscopia Digestiva Pediatrica, AOU Senese, Siena

Giacomo Matricardi, Dirigente Medico UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda USL 8, Arezzo

Alessandro Natali, Direttore UOC Gastroenterologia, Azienda USL 3, Pistoia

Franco Pacini, Libero Docente in Semeiotica Medica, Specialista in Gastroenterologia, Centro Oncologico Fiorentino, Firenze

Fabrizio Ripetti, Infermiere blocco operatorio plurispecialistico PO "San Giuseppe", Empoli

Massimo Rizzo, Infermiere del Servizio di Endoscopia, Azienda USL 11, Empoli

Marco Rossi, Dirigente Medico UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda USL 8, Arezzo

Lucia Soffici, Infermiera Gastroenterologia AOU Careggi, Firenze

Conflitti d'interesse

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

Indice

Presentazione	pag.	3
Linee guida per le emorragie digestive	«	11
Introduzione		11
Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni	«	12
Emorragie del tratto digestivo superiore	«	13
Emorragie non varicose	«	13
• Epidemiologia	«	13
Conclusioni	«	15
Gestione iniziale del paziente con emorragia digestiva	«	16
• Timing dell'endoscopia	«	16
Conclusioni	«	21
L'emostasi endoscopica	«	22
• Terapie iniettive	«	23
• Terapie termiche	«	23
• Terapie meccaniche	«	24
Conclusioni	«	26
Ruolo della terapia medica	«	26
• Inibitori della secrezione acida	«	27
• Somatostatina e analoghi	«	28
• Farmaci antifibrinolitici	«	28
Conclusioni	«	29
Gestione del paziente dopo l'emostasi endoscopica	«	30
• Emorragia incontrollabile e recidiva del sanguinamento	«	30
• Follow up	«	31
Conclusioni	«	32
Ruolo della chirurgia	«	32
Conclusioni	«	33
Bibliografia	«	34
Emorragie da ipertensione portale	«	43
Epidemiologia	«	43
Patogenesi	«	44
Definizioni	«	45
Presentazione clinica e inquadramento preliminare	«	46
• Diagnosi endoscopica	«	46
Fattori prognostici	«	47
• Previsione di sanguinamento	«	47
• Modello di Cox: probabilità percentuale stimata di sanguinamento entro un anno	«	48
• Esito del sanguinamento	«	48
Sanguinamento da varici gastroesofagee: prevenzione preprimaria	«	49

Sanguinamento da varici gastroesofagee: prevenzione primaria	pag.	49
Monitoraggio della terapia	«	51
Trattamento dell'emorragia	«	52
• Terapia endoscopica	«	52
- Legatura elastica	«	52
- Scleroterapia	«	52
- Iniezione di collanti tissutali	«	53
• Terapia farmacologica	«	53
- Vasopressina	«	53
- Terlipressina	«	53
- Somatostatina	«	54
- Octreotide	«	54
- Antibiotici	«	55
• Associazione di terapia farmacologica e terapia endoscopica	«	55
• Tamponamento pneumatico (sonde di Sengstaken-Blakemore e di Linton-Nachlas)	«	55
• Shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS)	«	56
• Shunt endoscopici autoespansibili (ricoperti rimuovibili)	«	56
• Derivazioni portosistemiche	«	57
- Shunt portacava con protesi ad H	«	57
- Shunt spleno-renale distale selettivo (Warren)	«	57
- Devascularizzazione gastroesofagea	«	57
• Trapianto di fegato	«	57
Terapia di salvataggio	«	57
Prevenzione secondaria	«	59
• Terapia farmacologica	«	59
• Terapia endoscopica	«	60
- Scleroterapia	«	60
- Legatura elastica	«	60
• Associazione di terapia endoscopica e farmacologica	«	60
• Terapia derivativa	«	61
• Trapianto di fegato	«	61
Bibliografia	«	63
Emorragie del tratto digestivo inferiore	«	70
Sanguinamento acuto del tratto gastrointestinale inferiore	«	70
• Epidemiologia	«	70
• Eziologia	«	70
Gestione del paziente con sanguinamento acuto	«	71
• Valutazione iniziale	«	71
Ruolo dell'endoscopia digestiva	«	72
Come e quando eseguire la colonscopia	«	72
• Trattamento endoscopico delle fonti di sanguinamento	«	73
• Valutazione con metodi radiologici	«	74
• Ruolo della chirurgia	«	75

• Terapia medica	pag.	76
Bibliografia	«	77
Sanguinamento oscuro e occulto: percorso diagnostico	«	81
Sanguinamento occulto	«	81
Sanguinamento oscuro	«	83
Metodiche diagnostiche per lo studio del piccolo intestino	«	85
• Capsula endoscopica	«	85
• Push enteroscopia	«	86
• Enteroscopia con doppio pallone	«	86
• Enteroscopia assistita da dispositivi esterni	«	87
• Enteroscopia intraoperatoria	«	88
• Le indagini radiologiche	«	89
Conclusioni	«	89
Bibliografia	«	91

Linee guida emorragie digestive

Introduzione

Le emorragie digestive rappresentano un'evenienza sempre più frequente che impegna pesantemente le strutture sanitarie: si ritiene che ogni anno si verifichino da 50 a 150 casi/100.000 abitanti di emorragia digestiva superiore e circa 20 casi/100.000 abitanti di emorragia digestiva inferiore. In particolare sono in aumento le emorragie digestive correlate al consumo crescente di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e di antiaggreganti piastrinici, soprattutto in età avanzata. La mortalità per emorragia digestiva superiore è ancora particolarmente elevata nei soggetti anziani e con comorbidità, raggiungendo anche il 10-14% ed il sanguinamento da varici esofagee comporta una mortalità di circa il 20% entro sei settimane dall'episodio emorragico.

Il secondo aspetto da cui deriva l'importanza dell'argomento riguarda il corretto impiego delle risorse, che deve essere proporzionato al quadro clinico e all'entità del sanguinamento, evitando sia sprechi che carenza d'interventi.

Queste linee guida ripropongono infatti la necessità di un'organizzazione dedicata a far fronte a tali evenienze, a livello regionale, di Area Vasta e di singola Azienda, che si articoli nell'ambito di una Rete. Tale organizzazione dovrebbe realizzarsi attraverso delle Unità per emorragie digestive cui partecipano infermieri appositamente addestrati, gastroenterologi, chirurghi, anestesisti, radiologi interventisti, secondo un modello di approccio multidisciplinare e multiprofessionale. E' chiaro che in queste "bleeding Unit" l'endoscopia digestiva gioca un ruolo chiave e risulta cruciale definire il corretto timing del ricorso a questa metodica. In particolare l'endoscopia digestiva in urgenza può consentire di dimettere precocemente la maggior parte dei pazienti con evidente risparmio nella spesa sanitaria e di predisporre il ricovero ordinario solo per quelli ad alto rischio.

Ci auguriamo quindi che queste linee guida, oltre a rappresentare un riferimento certo per tutti gli operatori della Sanità toscana aiutando medici e pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate, possano essere contestualizzate nelle singole realtà aziendali favorendo l'elaborazione di percorsi diagnostico-terapeutici che tengano conto delle strutture e delle professionalità localmente presenti

Un ringraziamento sentito va al Consiglio Sanitario Regionale, che ha coordinato con pazienza e professionalità i vari passaggi necessari per arrivare alla stesura finale delle linee guida.

Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi 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 senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Emorragie del tratto digestivo superiore

Emorragie non varicose

Epidemiologia

Il sanguinamento acuto del tratto digestivo superiore costituisce la più comune emergenza gestita dai gastroenterologi. L'incidenza di questa condizione è pari a circa 50-150 casi l'anno per 100.000 abitanti (Rockall 1995, BSGEC 2002, Biecker 2008). Secondo recenti stime, i costi della gestione ospedaliera sono molto alti, attestandosi su 3.402 dollari per le emorragie non varicose senza complicazioni e su 5.632 dollari per quelle complicate (Viviane 2008).

La malattia ulcerosa peptica rappresenta, in tutte le casistiche, la causa più frequente e importante di emorragia digestiva acuta, essendo responsabile dal 35 al 60% circa dei casi (tabella 1) (Katschinski 1989, Holman 1990, Longstreth 1995, Henrion 2008). Va segnalato che la causa del sanguinamento non viene identificata in una percentuale non trascurabile di casi: in un recente studio retrospettivo, dal quale erano state escluse le emorragie da varici, condotto su 12.392 pazienti sottoposti a endoscopia digestiva superiore per ematemesi, melena o sospetta emorragia digestiva superiore, viene riportata una esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) normale nel 17,2% dei casi (Enestvedt 2008).

I principali fattori di rischio per ulcera peptica sono rappresentati dall'infezione da *Helicobacter pylori* e dall'uso di FANS (Huang 2002). Alcuni studi hanno riportato una più bassa prevalenza di infezione da *Helicobacter pylori* in pazienti con ulcera peptica sanguinante, rispetto ai pazienti con ulcera non complicata, ma i dati in letteratura sono discordanti (Hosking 1992, Gisbert 2001 e 2003, Vestergard 2009, Uppalapati 2009). Le ulcere duodenali sanguinanti *Helicobacter pylori* negative sembrano avere una prognosi peggiore riguardo a recidiva di sanguinamento, necessità di chirurgia e mortalità (Adamopoulos 2004).

E' noto da tempo che i FANS svolgono un ruolo importante nello sviluppo di complicanze gastrointestinali e particolarmente a rischio sono i pazienti anziani o quelli con storia di ulcera peptica (Gabriel 1991). Un grosso studio su 8.843 pazienti in terapia con FANS per artrite reumatoide ha confermato l'elevato rischio di complicanze gastrointestinali legato all'uso di tali farmaci, ancora una volta soprattutto in pazienti con età avanzata o con storia positiva per ulcera peptica o pregressi sanguinamenti digestivi (Silverstein 1995). Anche i coxib, sebbene meno gastrolesivi dei FANS tradizionali, possono essere causa di emorragie digestive superiori (Lanas 2006). Infine, è ben dimostrato il ruolo dell'aspirina, anche a basse dosi, quale fattore di rischio per emorragia digestiva superiore (Serrano 2002, Lanas 2007).

Il ruolo dei corticosteroidi è invece controverso; probabilmente il rischio di sanguinamento è particolarmente elevato soltanto quando gli steroidi sono associati a FANS (Piper 1991).

Nonostante i notevoli progressi fatti in campo diagnostico e terapeutico, la mortalità per sanguinamento digestivo superiore rimane ancora oggi alta. Nel 1957 veniva riportata una mortalità ospedaliera del 6% (Avery Jones 1957). Negli anni novanta del secolo scorso, la mortalità per emorragia digestiva superiore si attestava su valori oscillanti tra il 9 e il 14% (Rockall 1995 e 1996). Nonostante il largo impiego di tecniche di emostasi endoscopica e l'uso di potenti antisecretori,

la mortalità per sanguinamento digestivo superiore rimane alta e non sembra essere diminuita in maniera significativa negli ultimi 20 anni, con valori oscillanti tra il 3 e il 14,6% (Van Leerdam 2003, Thomopoulos 2004). In Italia, un recente ampio studio policentrico su 1.020 pazienti con emorragia digestiva superiore non varicosa riporta una mortalità del 4,5% (Marmo 2008).

Il dato sulla mortalità va però interpretato in modo critico, considerando che nel corso degli ultimi anni con l'aumento dell'età media della popolazione generale è aumentata in maniera significativa l'incidenza di emorragie digestive superiori in pazienti anziani, spesso con patologie croniche associate, che li rendono più esposti al rischio di complicanze derivanti da un sanguinamento severo (Lo Perfido 2009).

Il ben dimostrato aumento del consumo di FANS e aspirina nell'anamnesi di pazienti con emorragia digestiva superiore potrebbe giustificare il rischio di morte poco variato negli ultimi anni (Henrion 2008, Thomopoulos 2004, Lo Perfido 2009). E' infatti noto che la mortalità per emorragia del tratto digestivo superiore è maggiore nei pazienti di età superiore ai 60 anni e in quelli con pluripatologia (Rockall 1995 e 1996, Lim 2006,). La prognosi infausta dell'episodio emorragico è anche in relazione ad altri fattori di rischio, quali lo stato di shock (pressione sistolica inferiore a 80 mmHg) e la necessità di trasfondere il paziente (Sugawa 1990, Rockall 1996). Il paziente emorragico, se emodinamicamente compromesso, deve essere stabilizzato (con normalizzazione della pressione arteriosa e ripristino del volume intravascolare), di solito nel dipartimento di emergenza, prima di essere sottoposto all'esame endoscopico diagnostico-terapeutico (Collins 2001, Arasaradnam 2005).

In circa l'80% dei casi di emorragia del tratto digestivo superiore, il sanguinamento, soprattutto se secondario a gastrite erosiva, esofagite, sindrome di Mallory-Weiss o a piccole lesioni ulcerative, ha una prognosi favorevole, in quanto tende ad arrestarsi spontaneamente e a non recidivare. In circa il 20% dei casi, il sanguinamento persiste o tende a ripresentarsi, con possibilità di una prognosi infausta (Holman 1990, Rockall 1996, Church 2003, Celinski 2008).

Diagnosi	Katschinski 1989	Holman 1990	Rockall 1995	Langstreth 1995	Henrion 2008
Ulcera peptica	46%	50,4%	35%	61,6%	48,5%
Erosioni gastroduodenali	6%	22%	11%	14,3%	6,5%
Esofagite	3%	12,1%	10%		9%
Varici	3%	3,7%	4%	6,2%	15%
Sindrome di Mallory-Weiss	4%	3,7%	5%		8%
Neoplasie gastrointestinali	1%	0,9%	4%		
Altre cause	14%		6%	9,7%	9%
Cause sconosciute	18%		25%	8,1%	4%
Non indagati	5%				

Tabella 1. Cause di emorragia acuta del tratto digestivo superiore.

E' indubbio che con l'introduzione dell'endoscopio flessibile e con lo sviluppo di tecniche di emostasi endoscopica, la gestione diagnostico-terapeutica dell'emorragia del tratto digestivo superiore sia radicalmente cambiata. Rimane ancora oggetto di dibattito il timing ottimale per l'EGDS, soprattutto per i pazienti che rispondono precocemente alle terapie mediche di supporto e che non mostrano segni clinico-strumentali di emorragia persistente (Spiegel 2001, Bjorkman 2004, Schacher 2005).

La gestione del paziente emorragico dovrebbe comunque essere affidata a personale qualificato, preferibilmente in una specifica Unità per emorragie digestive (UPED), composta da un team superspecialistico (bleeding team), medico e infermieristico, specializzato nel trattamento di queste emergenze (Sanders 2004, Parente 2005, Palmer 2008, Sidhe 2009). Sarebbe così possibile trattare il paziente secondo protocolli e linee guida concordati, eseguire l'endoscopia a paziente emodinamicamente stabilizzato e nelle condizioni organizzative ottimali che tale intervento, estremamente impegnativo, richiede e decidere il trattamento e la gestione più idonea per il paziente sulla base di una precoce collaborazione tra più specialisti (Lee 1999 e 2005, Pfau 2004, De Silveira 2006).

In un'ottica di organizzazione dell'ospedale per intensità di cura dovrà essere individuata una più corretta collocazione dei servizi di endoscopia, verosimilmente a stretto contatto con l'area di emergenza-urgenza, ma autonomi: l'area potrebbe essere definita "della diagnostica invasiva" e comprendere lo pneumologo e il radiologo interventista, con una sorveglianza anestesiológica comune. I costi ospedalieri globali medi sono significativamente inferiori se i pazienti sono gestiti dal gastroenterologo piuttosto che da internisti o chirurghi. La durata della degenza, che è il parametro di maggior influenza sui costi, ha infatti maggiore probabilità di protrarsi inutilmente per i pazienti a basso rischio gestiti da personale non gastroenterologico (Quirk 1997). Anche in Italia, un recente studio su pazienti con emorragia digestiva superiore non varicosa conferma che la durata media del ricovero è significativamente ridotta in gastroenterologia rispetto a medicina interna o chirurgia (Del Piano 2006).

Conclusioni

Le emorragie del tratto digestivo superiore costituiscono la più comune emergenza gastroenterologica, con un'incidenza di circa 50-150 casi all'anno per 100.000 abitanti. La causa più frequente è l'ulcera peptica, responsabile del 35-60% circa dei casi. La gestione di queste emorragie richiede l'impiego di notevoli risorse, in termini sia di organizzazione del servizio assistenziale sia di spese sanitarie.

Nonostante i notevoli progressi in campo diagnostico terapeutico, la mortalità per sanguinamento digestivo superiore rimane elevata, con valori oscillanti tra il 3 e il 14% circa. Questo dato risente, però, dell'aumento sostanziale della durata della vita media, essendo la mortalità per emorragia del tratto digestivo superiore più alta nei pazienti di età avanzata.

La gestione del paziente emorragico dovrebbe essere affidata nella fase iniziale a una Unità per emorragie digestive (UPED), composta da personale medico e infermieristico specializzato a trattare tali emergenze; successivamente ad ambiti specialistico gastroenterologici.

Raccomandazioni

- **Il paziente con emorragia grave, se l'organizzazione sanitaria lo consente, dovrebbe essere gestito in un dipartimento di emergenza dotato di una Unità per emorragie digestive (UPED); altrimenti, il rianimatore deve collaborare alla gestione del paziente (grado A).**
- **Il paziente con emorragia del tratto digestivo superiore deve essere attentamente valutato al fine di evidenziare i fattori clinici di rischio (come shock, comorbidità, età) che influenzano la prognosi (grado A).**
- **I pazienti ad alto rischio sono quelli con ematemesi, instabilità emodinamica, coagulopatia, insufficienza renale, età avanzata e patologie multiple; questi pazienti richiedono un monitoraggio più intensivo (grado B).**
- **Il trattamento iniziale prevede la stabilizzazione del paziente con ripristino del volume ematico (grado C).**

Gestione iniziale del paziente con emorragia digestiva

Il paziente con segni clinici di emorragia del tratto digestivo superiore è di solito valutato inizialmente presso il dipartimento di emergenza. Il primo compito del personale medico è quello di valutare attentamente lo stato emodinamico del paziente emorragico, provvedendo innanzi tutto alla sua stabilizzazione qualora fossero presenti segni di shock. Solo dopo aver ottenuto un miglioramento sostanziale del quadro emodinamico sarà possibile eseguire l'esame endoscopico, che rappresenta l'elemento diagnostico-terapeutico cardine per la gestione di questi pazienti (Adler 2004). Un paziente con emorragia digestiva grave può giungere direttamente al centro di endoscopia digestiva per diverse ragioni, che includono:

- paziente già ospedalizzato in un reparto con poca esperienza di sanguinamento gastrointestinale;
- assenza di un dipartimento di emergenza strutturato;
- sanguinamento misconosciuto/non diagnosticato/sottovalutato;
- inizio del sanguinamento/risanguinamento durante l'esecuzione di EGDS.

Pertanto, il centro di endoscopia digestiva deve essere sempre in grado di fare fronte autonomamente a tale emergenza, in assenza di immediato supporto anestesiológico. Deve essere attuato un corretto monitoraggio del paziente e devono essere attivati i presidi che consentono di mantenere stabili le funzioni vitali. Il personale del centro dovrebbe essere inoltre in grado di eseguire autonomamente una sedo/analgesia che renda possibile eseguire con la dovuta calma e precisione la procedura di emostasi endoscopica, riducendo contemporaneamente lo stress per il paziente, con la possibilità di riservare il ricorso all'assistenza anestesiológica a casi selezionati.

Timing dell'endoscopia

Di fronte al sospetto clinico di una lesione emorragica situata nel tratto digestivo superiore, l'esame diagnostico di scelta per individuare e trattare la causa dell'emorragia è l'EGDS, che consente di:

- individuare la causa del sanguinamento;

- ottenere elementi utili alla definizione della prognosi (vedi più avanti);
- applicare metodi di emostasi nei casi che lo richiedono.

Mentre gli studi più vecchi non documentavano, col ricorso all'EGDS, vantaggi sulla sopravvivenza e i tassi di ricovero (Graham 1980, Peterson 1981), studi successivi hanno invece dimostrato il ruolo dell'endoscopia digestiva nell'arrestare un sanguinamento in atto e nel ridurre le percentuali di risanguinamento e di ricorso all'intervento chirurgico, nonché la mortalità (Sacks 1990, Caveau 1991, Cook 1992).

Resta, però, controverso il timing ottimale dell'endoscopia, soprattutto per i pazienti che rispondono precocemente alla terapia medica di supporto e non mostrano segni di sanguinamento persistente e/o ricorrente.

I pazienti con sanguinamento minore e non persistente non sono solitamente sottoposti a EGDS in urgenza, ma sono spesso inseriti in una seduta endoscopica ordinaria, comunque entro 12-24 ore dal sanguinamento.

Idealmente, come suggeriscono le linee guida della British Society of Gastroenterology, il timing migliore per l'esecuzione della EGDS corrisponde alla mattina successiva al ricovero ospedaliero. In circa il 20% dei casi, l'emorragia è persistente o ricorrente e l'EGDS in urgenza è obbligatoria. Numerosi studi hanno dimostrato che la terapia endoscopica (con le metodiche che verranno descritte più avanti) è efficace nel trattamento delle ulcere peptiche attivamente sanguinanti o con vaso visibile alla base. Il sanguinamento può essere controllato in circa il 90% dei casi, con meno del 3% di complicanze e una significativa riduzione del tasso di risanguinamento e della necessità di intervento chirurgico (Parente 2005, Gilbert 1981, Laine 1987, 1989 e 1994).

Pertanto, l'obiettivo principale è individuare, al momento della prima valutazione medica, il sottogruppo dei pazienti a maggior rischio, nei quali la terapia endoscopica urgente possa migliorare significativamente l'esito dell'episodio emorragico.

Numerosi studi hanno segnalato indicatori di rischio di prognosi sfavorevole (Rockall 1995 e 1996, Sugawa 1990, Laine 1994, Katschinski 1994, Tammaro 2008); essi sono:

- età avanzata;
- patologie concomitanti;
- emorragie emodinamicamente significative (evidenza di sanguinamento massivo, ipotensione, tachicardia, anemia);
- sanguinamenti che persistono e recidivano nonostante la terapia medica.

Molti di questi fattori possono essere valutati clinicamente prima di effettuare l'endoscopia. Anche la semplice introduzione di un sondino nasogastrico e l'analisi dell'aspirato forniscono utili informazioni: un aspirato con presenza di sangue fresco comporta la probabilità di trovare una lesione ad alto rischio con l'endoscopia quasi 5 volte maggiore che un aspirato chiaro o biliare, e quasi 3 volte rispetto al reperto di residui ematici digeriti (posa di caffè) (Aljebreen 2004). Un aspirato nasogastrico francamente ematico ha una specificità del 76% per lesioni ad alto rischio meritevoli di terapia endoscopica.

Sistemi prognostici che utilizzano la combinazione di variabili cliniche ed endoscopiche consentono di predire accuratamente il rischio risanguinamento e morte. Per tutti gli score clinici, la

maggior sensibilità e specificità si riscontra per il gruppo a basso rischio (assenza di tutte le variabili indicate); il limite di questi punteggi è pertanto quello di non avere una sufficiente potenza discriminante per individuare chi necessita di un trattamento endoscopico. Uno dei migliori elementi predittivi di sanguinamento/risanguinamento dell'ulcera peptica è costituito proprio dall'aspetto endoscopico dell'ulcera stessa. Infatti, il riscontro di un'ulcera sanguinante o con stigmati di recente sanguinamento è associato a una maggiore probabilità di risanguinamento rispetto al riscontro di un'ulcera con base detersa (tabella 2a).

Laine e Peterson (1994) hanno riassunto i dati disponibili in letteratura su questo argomento, evidenziando un maggior rischio di risanguinamento e di mortalità per le ulcere attivamente sanguinanti o con vaso visibile, un rischio trascurabile per le ulcere a base detersa e un rischio intermedio per le ulcere con coagulo adeso o con base coperta da ematina (tabella 2b).

La terapia endoscopica viene pertanto consigliata solo per le lesioni a rischio più alto, cioè quelle con emorragia in atto o con un vaso visibile. E' ormai stabilita, dopo qualche iniziale controversia, anche la necessità di rimuovere un coagulo adeso e di trattare una lesione sottostante; le lesioni con base coperta da ematina o detersa non richiedono invece trattamento endoscopico, ma solo terapia medica (Rockall 1995, Adler 2004, Meaden 2004, Laine 2007).

Combinando i parametri endoscopici con i fattori clinici precedentemente segnalati si ottiene il miglior sistema di valutazione prognostica delle emorragie del tratto digestivo superiore. Rockall e collaboratori nel 1995 hanno messo a punto un punteggio prognostico che prende in consi-

Caratteristica endoscopica	Prevalenza	Rischio di risanguinamento	Mortalità
sanguinamento attivo*	18%	55%	11%
vaso visibile	17%	43%	11%
coagulo adeso	17%	22%	7%
base coperta da ematina	20%	10%	3%
base detersa	42%	5%	2%

*sia a getto che a nappo

Tabella 2a. Rischio di risanguinamento e mortalità per ulcera peptica in accordo alle caratteristiche endoscopiche.

Aspetto endoscopico	Frequenza (%)	Rischio di risanguinamento entro 24 ore, dopo terapia medica (%)
Ia: emorragia attiva, a getto, arteriosa	10	90
Ib: emorragia a nappo	10	10-20
Ila: vaso visibile, non sanguinante	25	50
IIb: coagulo adeso	10	25-30
IIc: base coperta di ematina	10	7-10
III: ulcera detersa	35	3-5

Tabella 2b. Classificazione di Forrest dell'ulcera peptica sanguinante (Biecker 2008).

Variabili	Score			
	0	1	2	3
età	<60	60-79	>80	
shock	assente	tachicardia	ipotensione	
FC	<100	>100	>100	
PA	>100	>100	<100	
comorbidità	nessuna		qualsiasi comorbidità maggiore	insufficienza renale insufficienza epatica metastasi
diagnosi endoscopica	Mallory-Weiss nessuna lesione	tutte le altre diagnosi	cancro del tratto digestivo superiore	
stigmate di recente sanguinamento	nessuno o base coperta da ematina		presenza di sangue nel tratto digestivo superiore, coagulo adeso, vaso visibile o sanguinante	

Tabella 3. Punteggio di Rockall.

derazione fattori di rischio clinici (età, shock, comorbidità) ed endoscopici (tipo di lesione e segni di sanguinamento): un punteggio totale inferiore a 3 è associato a una prognosi eccellente, mentre un valore superiore a 8 è associato a un elevato rischio di morte, superiore al 40% (tabella 3). Lo score di Rockall è stato successivamente validato da altri studi clinico-endoscopici, condotti anche in Italia (Rockall, 1996 Vreeburg 1999, Soncini 2007).

Uno studio multicentrico italiano condotto su un'ampia casistica di 1.360 pazienti con emorragia digestiva superiore non varicosa ha validato un nuovo score prognostico (PNED, Progetto Nazionale Emorragia Digestiva, score), utilizzando 10 variabili di natura sia clinica sia endoscopica e ne ha confrontato l'efficacia con lo score di Rockall (Marmo 2010). Tale score si è dimostrato estremamente sensibile nel predire la prognosi a distanza (30 giorni) dell'evento emorragico, con tassi di mortalità progressivamente crescenti all'aumentare del punteggio (nessuna mortalità se inferiore a 2, mortalità del 10% se tra 5 e 8, mortalità del 32% se uguale o superiore a 9) e più accurato dello score di Rockall nel predire il rischio di morte entro 30 giorni dall'evento emorragico ($p < 0,001$). Le variabili utilizzate nel calcolo dello score PNED e il loro punteggio sono riportate nella tabella 4 a pagina 20.

Le stigmate di recente sanguinamento sono di per sé importanti nel predire la prognosi dell'evento emorragico, ma tali lesioni sono però più frequentemente identificate se l'EGDS è eseguita precocemente al momento del ricovero ospedaliero e non se l'esame è posticipato di 24-48 ore (Hui 2005). Questo dato sembra quindi riaprire il problema del timing dell'endoscopia. E' sufficiente, come suggeriscono alcune linee guida sull'argomento, ricoverare il paziente, valutarlo per la presenza di fattori di rischio e programmare una EGDS in semielezione, riservando l'en-

Score			
1	2	3	4
Fattore di rischio			
Classe ASA 3	Hb \leq 7 g/dl	Recidiva emorragica	Fallimento del trattamento endoscopico
Tempo di ricovero <8 ore	Età \geq 80 anni Insufficienza renale	Classe ASA 4* Neoplasia Cirrosi epatica	
*ASA: American Society of Anesthesiology.			

Tabella 4. Score PNEB (Progetto Nazionale Emorragia Digestiva).

doscopia in urgenza ai soli casi di sanguinamento persistente e/o ricorrente? Oppure sarebbe più utile eseguire una EGDS urgente a tutti i pazienti per stratificare i soggetti in base alla classe di rischio e programmare con maggiore sicurezza e migliore impiego delle risorse sanitarie i piani terapeutico-assistenziali?

La questione rimane ancora aperta. L'EGDS urgente a tutti i pazienti prima del ricovero ospedaliero vero e proprio non sembra migliorare l'esito delle emorragie del tratto digestivo superiore. E' però vero che tale approccio potrebbe risultare vantaggioso in termini di rapporto costo-efficacia. Infatti, l'individuazione precoce dei pazienti a basso rischio, che possono beneficiare di una gestione ambulatoriale, riuscirebbe ad abbassare i costi legati ai ricoveri.

A questo proposito, è stato condotto da Lee e collaboratori nel 1999 un interessante studio prospettico su 110 pazienti che si erano recati al dipartimento di emergenza per una emorragia del tratto digestivo superiore non di origine varicosa. In questo studio sono stati confrontati gli esiti clinici e i costi sanitari entro 30 giorni dall'emorragia di due differenti approcci: l'EGDS in urgenza versus il ricovero ospedaliero con EGDS in elezione entro 24-48 ore dal sanguinamento. Mentre gli esiti clinici dei due gruppi erano praticamente sovrapponibili, nel gruppo sottoposto a valutazione endoscopica urgente si osservava una netta diminuzione dei costi sanitari; infatti circa il 46% dei pazienti sottoposti a endoscopia urgente poteva essere immediatamente dimesso e gestito ambulatorialmente. Ciò comportava una riduzione di circa il 50% della degenza ospedaliera e una riduzione significativa dei costi sanitari (2.068 vs 3.662 dollari, $p=0,00006$). Questo lavoro ha pertanto permesso l'elaborazione di criteri per la possibile dimissione precoce del paziente con emorragia del tratto digestivo superiore:

- assenza di stigate ad alto rischio di risanguinamento;
- assenza di segni di ipertensione portale;
- assenza di segni di shock ipovolemico;
- assenza di importanti patologie associate (punteggio di Rockall inferiore o uguale a 2);
- assenza di necessità di trasfusioni;
- coagulazione normale;
- facile accesso ospedaliero;
- adeguato supporto domiciliare.

In attesa che ulteriori studi forniscano una risposta definitiva alla questione, si potrebbe concludere con la raccomandazione di eseguire una valutazione endoscopica il più precocemente possibile, definendo il timing dell'endoscopia in base alle condizioni cliniche del paziente e all'organizzazione locale del dipartimento di emergenza. La valutazione endoscopica non dovrebbe comunque essere posticipata di oltre 24 ore dal momento del sanguinamento.

Alle stesse conclusioni giunge anche un recente Consensus internazionale per la gestione dei pazienti con emorragia digestiva superiore non varicosa, che raccomanda di eseguire l'esame endoscopico entro le 24 ore dall'esordio dell'evento emorragico (Barkun 2010). Al momento, non ci sono dati che dimostrino la superiorità di una valutazione endoscopica estremamente precoce (meno di 12 ore) rispetto a quella differita tra le 12 e 24 ore.

Conclusioni

Oltre ai fattori clinici, anche i fattori endoscopici (presenza di sanguinamento attivo o di stigmate di recente sanguinamento) sono correlati al rischio di risanguinamento e alla prognosi. Il trattamento di emostasi endoscopica consente di migliorare la prognosi dei pazienti con lesione attivamente sanguinante o con stigmate maggiori di recente sanguinamento (vaso visibile e coagulo adeso). L'esame endoscopico è quindi una metodica imprescindibile nella gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti con emorragia del tratto digestivo superiore.

Rimane ancora controverso quale debba essere il timing ottimale dell'esame endoscopico. L'EGDS diagnostica in urgenza non ha dimostrato di ridurre la mortalità dei pazienti con emorragia del tratto digestivo superiore; inoltre, circa l'80% delle emorragie cessa spontaneamente, mentre il 20% persiste ed è a rischio di risanguinamento. Ne consegue che l'endoscopia in urgenza deve essere praticata per i pazienti con emorragia in corso o con maggior rischio di risanguinamento. Negli altri casi l'esame endoscopico può essere differito di 12-24 ore.

L'EGDS eseguita in urgenza in tutti i pazienti con emorragia del tratto digestivo superiore consente però di individuare le stigmate di recente sanguinamento minori, che tendono a scomparire nelle ore successive all'episodio emorragico. In tal modo potrebbe essere possibile individuare subito i pazienti a basso rischio, da affidare a una gestione ambulatoriale, riducendo i costi dell'ospedalizzazione.

Raccomandazioni

- **Nei pazienti ad alto rischio, l'approccio endoscopico è significativamente superiore alla sola terapia farmacologica, con una riduzione significativa del rischio di recidiva emorragica e di morte (grado A).**
- **L'applicazione di score prognostici, clinici ed endoscopici consente di identificare i pazienti ad alto rischio, ma soprattutto quelli a basso rischio che possono essere dimessi precocemente e trattati in regime ambulatoriale con notevole risparmio economico (grado A).**
- **In urgenza o comunque entro le 24 ore, tutti i pazienti con emorragia del tratto digestivo superiore devono essere sottoposti a EGDS per individuare la causa dell'emorragia, identificare i**

fattori prognostici endoscopici di risanguinamento e, quando necessario, utilizzare una metodica di emostasi (grado A).

- **Nel paziente con emorragia grave si dovrebbe ricorrere a una EGDS urgente, una volta stabilizzato lo stato emodinamico. I pazienti con emorragia minore, non attiva e senza comorbidità potrebbero essere invece sottoposti a EGDS in semielezione, comunque non oltre le 12-24 ore dal sanguinamento (grado A).**
- **Sottoporre tutti i pazienti con emorragia del tratto digestivo superiore a EGDS urgente, compresi quelli senza sanguinamento massivo e comorbidità, non è al momento raccomandabile, anche se tale approccio potrebbe risultare vantaggioso in termini di costo-efficacia (dimissione precoce dei pazienti a basso rischio) (grado D).**

L'emostasi endoscopica

L'EGDS, oltre ad avere valore diagnostico e prognostico, permette di applicare varie tecniche di emostasi che sono in grado di arrestare l'emorragia e di migliorare l'evoluzione clinica, diminuendo il rischio di risanguinamento e la mortalità (Celinski 2008, Di Maio 2007, Cappel 2008, Peter 2008, Hui 2005).

Prima di procedere all'esame endoscopico è stato suggerito, soprattutto in presenza di ematemesi o comunque di una emorragia grave, l'inserimento di un overtube per prevenire fenomeni ab ingestis (Gutierrez 1986, Rogers 1987); la tecnica viene, però, raramente impiegata nella pratica clinica, anche per il rischio di complicanze (Moulis 1997, Dennert 1997).

In genere, l'utilizzo delle varie tecniche di emostasi endoscopica, come già precedentemente accennato, è riservato ai pazienti che presentano all'endoscopia una lesione attivamente sanguinante o con stigmate di recente sanguinamento (vaso visibile, coagulo adeso); lesioni minori (quali ulcera con base detersa o con base coperta da ematina) non richiedono in genere alcun trattamento endoscopico e possono essere gestite con sola terapia medica (Meaden 2004, Biecker 2008). Si dovrebbe tentare di rimuovere, in genere con irrigazione massimale, un coagulo adeso che ricopre in tutto o in parte il cratere di una lesione ulcerativa e che spesso nasconde un vaso visibile sottostante.

Le tecniche endoscopiche di emostasi maggiormente utilizzate possono essere suddivise in diversi gruppi in base al principio chimico-fisico con cui agiscono (**tabella 5** a pagina 23):

- tecniche iniettive, che ottengono l'emostasi grazie all'iniezione di un determinato volume di liquido nei tessuti situati intorno alla fonte di sanguinamento. Questi ultimi possono essere assimilati a un compartimento rigido dove, a causa dell'iniezione del liquido, aumenta la pressione interna con conseguente compressione del vaso sanguinante. In base al tipo di liquido utilizzato, l'emostasi è ottenuta grazie anche ad altri meccanismi: la vasocostrizione (adrenalina diluita 1:10.000), l'endoarterite (sostanze sclerosanti), la disidratazione (alcol puro), l'effetto diretto sulla formazione del coagulo (trombina, colla di fibrina);

Metodiche di emostasi	Presidi utilizzati per l'emostasi
iniettive	adrenalina etanolo colla di fibrina sostanze sclerosanti
termiche a contatto	coagulazione bipolare idrotermocoagulazione (Heater Probe)
termiche non a contatto	Argon Plasma Coagulator
meccaniche	endoclip

Tabella 5. Principali metodiche di emostasi endoscopica per le emorragie del tratto digestivo superiore.

- tecniche termiche, che ottengono l'emostasi inducendo la termocoagulazione e la trombosi del vaso sanguinante. In base alla necessità o meno di mettere a diretto contatto la fonte di calore con la lesione sanguinante si dividono in tecniche "a contatto" (coagulazione bipolare, idrotermocoagulazione) e tecniche "non a contatto" (Argon Plasma Coagulator);
- tecniche meccaniche, che ottengono un'emostasi diretta tramite l'applicazione di clips metalliche sul vaso sanguinante.

Tecniche iniettive

La terapia iniettiva è ampiamente utilizzata in quanto efficace, economica e di semplice esecuzione: tra le varie tecniche di emostasi disponibili è quella che richiede un training minore da parte dell'operatore. La sostanza utilizzata per l'emostasi (solitamente adrenalina diluita 1:10.000) viene iniettata con apposito ago intorno al punto di sanguinamento (ai 4 quadranti) e quindi sul punto di sanguinamento stesso. Con tale tecnica si ottiene un arresto del sanguinamento in un'alta percentuale di casi (fino al 95%), anche se la probabilità di una recidiva emorragica non è trascurabile (circa 15-20%) (Chung 1988, Church 2000).

Ci sono scarse prove che l'aggiunta di sostanze sclerosanti possa ridurre il rischio di risanguinamento, mentre può aumentare i rischi di complicanze locali (necrosi, perforazione) (Lazo 1002, Chung 1993, Choudari 1994).

L'utilizzo di sostanze capaci di stimolare direttamente la formazione del coagulo (fibrina) si è dimostrato efficace nel controllo dell'emorragia, ma non è ancora diffusamente impiegato (Kubba 1996, Rutgeerts 1997).

Sebbene non vi sia alcuna differenza in termini di efficacia emostatica tra le diverse sostanze, l'adrenalina è l'agente iniettivo più utilizzato, sicuro anche ad alte dosi (Liou 2006).

Tecniche termiche

La terapia termica con coagulazione bipolare si è dimostrata molto efficace, con raggiungimento dell'emostasi in oltre il 90% dei casi (Laine 1987, 1989 e 1990).

Anche la coagulazione con sonda idrotermica (Heater Probe) è una metodica di emostasi ampiamente validata, con efficacia sostanzialmente sovrapponibile a quella di altre metodiche: una revisione dei numerosi lavori sull'argomento dimostra un'efficacia dell'Heater Probe con percentuali di emostasi oscillanti tra l'83% e il 100%, di recidiva emorragica del 17-40% e di mortalità del 2-10% (Laine 1994, Johnston 1985, Sung 1988, Fullarton 1989, Choudari 1992, Iaramillo 1993, Cipolletta 1998).

Le tecniche finora descritte sono tecniche termiche che prevedono il contatto diretto della fonte di calore con il vaso sanguinante. Questa particolarità le rende particolarmente efficaci nel trattamento delle lesioni attivamente sanguinanti, in quanto all'effetto termico si associa l'effetto meccanico del tamponamento diretto. Allo stesso tempo, impone però la difficoltà tecnica di posizionarsi frontalmente alla lesione, cosa non sempre praticabile in relazione alla sede della lesione e all'esperienza dell'operatore. Inoltre, le tecniche per contatto presentano difetti tecnici, quali l'impossibilità di prevedere la profondità di penetrazione dell'effetto termico e di coagulare grandi superfici.

La coagulazione con argon plasma (Argon Plasma Coagulator) è una nuova tecnica di emostasi termica non a contatto: l'energia termica viene infatti trasmessa al tessuto mediante un arco elettrico sostenuto dal flusso di gas argon ionizzato, veicolato da una fibra transendoscopica. I vantaggi dell'Argon Plasma Coagulator sono quelli di avere una profondità di penetrazione costante (massimo 4 mm) e una coagulazione multidirezionale (assiale, laterale e radiale).

L'efficacia dell'Argon Plasma Coagulator è comparabile a quello dell'Heater Probe, in termini di arresto dell'emorragia (95% Heater Probe vs 95.2% Argon Plasma Coagulator), recidiva emorragica (21% vs 15%), mortalità a 30 giorni (5% vs 4,7%) e chirurgia in urgenza (15% vs 9,5%) (Cipolletta 1998). La superficialità dell'azione può però giustificare alcuni scarsi risultati riportati specialmente nel trattamento di emorragie arteriose da ulcera peptica (Vallon 1981). Quindi, nonostante le ottime premesse, sono necessari ulteriori studi per definire al meglio il ruolo dell'Argon Plasma Coagulator nel trattamento delle emorragie del tratto digestivo superiore (Havanond 2005).

Tecniche meccaniche

Queste tecniche consistono nell'applicazione di clip metalliche (solitamente in titanio) sui bordi della lesione sanguinante o direttamente sul vaso, mediante uno speciale applicatore che viene inserito nel canale operatore dell'endoscopio. L'efficacia del metodo sembra sovrapponibile a quella delle tecniche termiche, ma con una riduzione della percentuale di risanguinamento (Cipolletta 2001). Inoltre, la metodica è praticamente priva di complicanze locali; gli unici problemi sono costituiti dal fatto che richiede una buona manualità dell'operatore e dell'assistente e che, in base alla sede della lesione, non è sempre possibile l'applicazione corretta. Molti lavori confermano l'utilità delle clip metalliche nel trattamento di lesioni emorragiche, ma mancano ancora conferme sulla loro efficacia da parte di ampi studi randomizzati (Binmoeller 1993, Scapa 1998, Lai 2000).

Anche le metanalisi disponibili danno risultati discordanti sull'efficacia delle clip rispetto agli altri trattamenti: una metanalisi di Yuan e collaboratori pubblicata nel 2008 non aveva evidenziato alcuna superiorità del solo trattamento con clip metalliche rispetto ad altre metodiche endoscopiche (terapia termica e/o iniettiva); una metanalisi più recente, pubblicata su *Gastrointestinal Endoscopy* (Barkun 2009), ha invece dimostrato la superiorità delle clips nel tratta-

to delle ulcere ad alto rischio, ma solo in termini di riduzione del tasso di recidiva emorragica. Indipendentemente dalla tecnica impiegata, i dati a supporto della efficacia dell'emostasi endoscopica delle emorragie del tratto digestivo superiore sono ormai numerosi. In particolare, quattro metanalisi hanno da tempo evidenziato, in modo inequivocabile, una significativa superiorità del trattamento endoscopico rispetto a quello conservativo nei pazienti ad alto rischio con lesioni emorragiche in atto o con stigmate di recente sanguinamento maggiori (Sacks 1990, Caveau 1991, Cook 1992, Barkun 2009).

Rimane, però ancora controverso quale debba essere la metodica emostatica di scelta. Sicuramente la tecnica iniettiva con adrenalina, nonostante la sua facilità di esecuzione, ha un'efficacia minore rispetto alle altre metodiche, per cui è consigliabile utilizzarla sempre in combinazione con altre tecniche. Probabilmente, proprio la combinazione di una doppia terapia endoscopica (per esempio la terapia iniettiva associata a quella termica o a quella meccanica) potrebbe assicurare i migliori risultati, soprattutto nel sottogruppo di pazienti con sanguinamento ad alto rischio da ulcera peptica (Chung 1997, Chua 2005, Marmo 2007, Peter 2008, Barkun 2009).

E' probabile comunque che la scelta della procedura sia di importanza secondaria rispetto al riconoscimento del paziente che necessita di un trattamento endoscopico: utilizzare una o l'altra delle varie tecniche emostatiche a disposizione dipenderà dal tipo e dalla sede della lesione emorragica, dall'esperienza dell'operatore e dalle strumentazioni disponibili (Lesur 2005).

Le considerazioni finora fatte valgono soprattutto per il trattamento dell'ulcera peptica sanguinante. Un cenno a parte merita il trattamento di lesioni emorragiche più rare, tra cui possiamo considerare la sindrome di Mallory-Weiss, le malformazioni vascolari e la lesione di Dieulafoy.

Nella sindrome di Mallory-Weiss la terapia endoscopica è necessaria solo nei casi di sanguinamenti gravi, rari in quanto quasi sempre l'emorragia tende ad arrestarsi spontaneamente. Si sono dimostrati utili sia i metodi iniettivi che quelli termici (BSGEC 2002, Laine 1987). Anche l'impiego di clip metalliche si è dimostrato un metodo efficace e sicuro per il trattamento delle emorragie da sindrome di Mallory-Weiss (Yamaguchi 2001).

Nel trattamento delle malformazioni vascolari, che comprendono sia le teleangectasie sia la GAVE (Gastric Antral Vascular Ectasia), sono probabilmente più efficaci i metodi termici, soprattutto l'Argon Plasma Coagulator e l'Heater Probe (Dalle 2002). L'Argon Plasma Coagulator sembra la tecnica oggi più utilizzata, con buoni risultati e scarse complicanze (Rolachon 2000, Roman 2003, Olmos 2004, Herrera 2008, Bahtti 2009, Fuccio 2009). Spesso sono necessarie più sedute di emostasi endoscopica per ottenere una bonifica completa della lesione e il controllo completo dell'emorragia (Pavey 2004). Recentemente è stata proposta, con buoni risultati, anche la tecnica di legatura elastica (Kumar 2007).

Per la lesione di Dieulafoy, di difficile diagnosi e trattamento, le prove di efficacia di una particolare tecnica di emostasi sono scarse, anche per la rarità con cui tale lesione viene diagnosticata. Alcune piccole casistiche non controllate suggeriscono l'utilità della terapia termica o iniettiva (Sone 2005, BSGEC 2009). Nelle lesioni situate in zone facilmente posizionabili sembra efficace l'apposizione di endoclip, con risultati superiori alle tecniche iniettive (Park 2003). Ottimi risultati vengono riportati anche con la legatura elastica, da sola o in associazione alla terapia termica o iniettiva (Mumtaz 2003, Alis 2009).

Conclusioni

Il riscontro endoscopico di lesioni attivamente sanguinanti e di stigmate di recente sanguinamento ad alto rischio (vaso visibile, coagulo adeso) è associato a un'alta probabilità di recidiva emorragica e richiede un trattamento di emostasi endoscopica che, indipendentemente dalla tecnica utilizzata, migliora la prognosi di questi pazienti.

Le varie tecniche di emostasi si sono dimostrate tutte efficaci e relativamente sicure; è quindi controverso quale debba essere considerata la metodica di scelta. Probabilmente, anche se non ancora dimostrato, la combinazione della terapia iniettiva con quella termica (adrenalina più Heater Probe) dovrebbe assicurare i migliori risultati, soprattutto nel sottogruppo di pazienti con sanguinamento arterioso attivo. Il tipo di tecnica emostatica da impiegare dipende comunque dall'esperienza dell'operatore, dall'organizzazione dell'endoscopia, dal tipo e dalla sede della lesione sanguinante.

Raccomandazioni

- **La terapia endoscopica migliora la prognosi del paziente riducendo il rischio di risanguinamento, la necessità di emotrasfusioni e di intervento chirurgico (grado A).**
- **Tutti i pazienti con riscontro endoscopico di lesione attivamente sanguinante e/o di stigmate maggiori di recente sanguinamento (vaso visibile e coagulo adeso) devono essere sottoposti a emostasi endoscopica (grado A).**
- **Le terapie di emostasi endoscopica disponibili sono quelle iniettive, termiche e meccaniche (grado A).**
- **Non è stata dimostrata la chiara superiorità di una tecnica di emostasi endoscopica sulle altre. La combinazione di più tecniche è probabilmente l'approccio più efficace per le emorragie da ulcera peptica, per esempio la combinazione di iniezione di adrenalina e posizionamento di clip (grado A).**
- **Nel sanguinamento da malformazioni vascolari, è indicato l'impiego dell'argon plasma, con buone possibilità di emostasi (grado C).**
- **Il sanguinamento da lesione di Dieulafoy può essere trattato con successo con terapia iniettiva, endoclip o legatura elastica (grado C).**

Ruolo della terapia medica

Mentre il ruolo della terapia endoscopica delle emorragie del tratto digestivo superiore è ormai consolidato, non altrettanto ben definito è il ruolo svolto dalla terapia medica.

Esistono tre presupposti teorici che stanno alla base dell'uso di farmaci nel trattamento delle emorragie. Il primo è che la stabilità del coagulo è scarsa in ambiente acido e quindi i farmaci che agiscono inibendo la secrezione acida (H₂ antagonisti e inibitori della pompa protonica) potrebbero ridurre il rischio di recidiva emorragica (Barkun 1999). Il secondo presupposto è che il coa-

gulo sia più stabile diminuendo i meccanismi fibrinolitici con l'uso di agenti quali l'acido tranexamico. Infine, poiché l'origine del sanguinamento grave è quasi sempre di natura arteriosa, la riduzione del flusso sanguigno arterioso da parte di agenti quali la somatostatina o derivati potrebbe facilitare l'emostasi e prevenire le recidive. Sul piano terapeutico è poi importante la correzione di alterazioni della coagulazione, su base iatrogena e non, che possono provocare o comunque aggravare l'emorragia.

Inibitori della secrezione acida

Nonostante l'ampio utilizzo nella pratica clinica non esiste alcuna prova a sostegno dell'uso di H2 antagonisti. I risultati promettenti, ma comunque modesti, segnalati da una metanalisi di 27 studi (Collins 1985) non sono stati poi confermati da un ampio studio prospettico multicentrico (Walt 1992). La modesta soppressione della secrezione gastrica acida ottenibile con gli H2 antagonisti sembra insufficiente a migliorare l'esito del paziente con emorragia digestiva superiore (Barkun 1999).

Diverso è il discorso riguardo agli inibitori della pompa protonica (IPP) che hanno una maggiore capacità di inibire la secrezione gastrica acida. Sicuramente, il lavoro più interessante è quello pubblicato nel 2000 da Lau e collaboratori, su un vasto gruppo di pazienti con emorragia digestiva trattata con successo con emostasi endoscopica. In tali pazienti, l'omeprazolo per via endovenosa (80 mg in bolo, seguiti dalla infusione continua di 8 mg/h per 72 ore e infine da 20 mg per via orale per 8 settimane) si è dimostrato superiore al placebo in relazione alla durata della degenza ospedaliera, al tasso di recidiva emorragica e al numero di emotrasfusioni necessarie. Anche la mortalità tendeva a essere minore nel gruppo trattato con omeprazolo, anche se in modo non significativo. Il protocollo che prevede di continuare la somministrazione di questi farmaci per 72 ore deriva dalla dimostrazione endoscopica che una stigmata di sanguinamento si trasforma da alto a basso rischio in questo arco di tempo; ciò spiega perché la grande maggioranza dei risanguinamenti avviene entro i primi tre giorni dall'esame endoscopico.

Una recente metanalisi condotta da Laine e McQuaid ha evidenziato l'efficacia della terapia con omeprazolo ad alte dosi in infusione continua iniziata dopo l'emostasi endoscopica delle lesioni sanguinanti, in termini di riduzione del tasso di recidiva emorragica (RR 0,40, 95%CI 0,28-0,59), di ricorso alla chirurgia (RR 0,43, 95%CI 0,24-0,58) e di mortalità (RR 0,57, 95%CI 0,34-0,96), rispetto al placebo o al non trattamento. Dosi più basse di omeprazolo si sono dimostrate ugualmente efficaci nel prevenire il risanguinamento (RR 0,53, 95%CI 0,35-0,78), ma non la mortalità e il ricorso alla chirurgia (Laine 2009).

Un recente studio randomizzato multicentrico italiano ha invece confrontato l'efficacia della terapia con IPP ad alte o a basse dosi, non riscontrando differenze significative tra le due tipologie di trattamento in termini di recidiva emorragica (Andriulli 2008). In accordo con questi dati sono anche i risultati di una metanalisi italiana che non ha rilevato differenze significative nell'utilizzo dei IPP in diverse dosi (alte vs basse) e diverse vie di somministrazione (infusione vs orale) (Andriulli 2005).

Un altro interessante studio controllato e randomizzato condotto su 160 pazienti con ulcera peptica sanguinante sottoposti a emostasi endoscopica ha dimostrato l'efficacia dell'omeprazolo anche

assunto per via orale, con riduzione significativa del tasso di risanguinamento, della necessità di emotrasfusioni e del ricovero ospedaliero (Kaviani 2003). Uno studio precedente aveva già dimostrato l'efficacia dell'omeprazolo per os (40 mg/dì), che era risultato superiore alla ranitidina per via endovenosa (50 mg 4 volte/dì) nel trattamento di pazienti con emorragia digestiva superiore: riduzione del tasso di risanguinamento e della degenza ospedaliera (Fasseas 2001).

Attualmente, prevale la raccomandazione di utilizzare l'infusione di IPP ad alte dosi dopo la terapia endoscopica di lesioni ad alto rischio, ricordando che il trattamento endoscopico rimane comunque il cardine principale nella gestione di un paziente con emorragia digestiva superiore (Van Leerdam 2001, Julapalli 2005, Leontiadis 2007, Kovacs 2008).

In mancanza di ulteriori e più ampie prove sperimentali, si può ragionevolmente concludere che, nei pazienti con sanguinamento da ulcera peptica, una terapia a base di omeprazolo per via endovenosa ad alte dosi (80 mg in bolo seguito da infusione di 8 mg/h per 72 ore) è sicuramente raccomandabile come coadiuvante della terapia endoscopica, soprattutto nelle lesioni a più alta probabilità di risanguinamento e nei pazienti a maggior rischio; invece, nei pazienti con accurata emostasi endoscopica e basso rischio (score di Rockall e PNED <8) la terapia con IPP per bocca può essere sufficiente (Van Leerdam 2001, Julapalli 2005, Leontiadis 2007, Kovacs 2008, Triadafilopoulos 2005). L'impiego degli IPP prima dell'esecuzione dell'esame endoscopico non è ancora ben definito, nonostante alcuni risultati promettenti (Lau 2007). Anche se le prove cliniche sono ancora scarse, probabilmente è ragionevole iniziare un trattamento con IPP ad alte dosi per via endovenosa nei pazienti con evidenti segni di sanguinamento digestivo superiore, in attesa dell'esecuzione dell'esame endoscopico (Leontiadis 2007, Barkun 2008). Si tratta di un intervento che può produrre qualche beneficio al paziente, ma che non sostituisce ovviamente tutte le fondamentali terapie di ripristino delle condizioni cardiocircolatorie e di effettuazione di una endoscopia diagnostico-terapeutica.

Somatostatina e analoghi

Nel trattamento del sanguinamento da ulcera peptica la somatostatina e i suoi analoghi svolgono due azioni teoricamente fondamentali: inibiscono la secrezione acida e riducono il flusso sanguigno splancnico. Tuttavia, le prove a supporto di un loro impiego nel trattamento delle emorragie del tratto digestivo superiore sono ancora scarse. Due metanalisi suggeriscono che la somatostatina, ma non l'octreotide, possa svolgere un ruolo favorevole nell'emostasi primaria e nel ridurre la necessità dell'intervento chirurgico (Imperiale 1997, Jenkins 1998). L'esame dei singoli trial inclusi nella metanalisi rivela però che molti studi erano di dimensioni ridotte e di scarsa qualità metodologica, soprattutto per quanto riguarda i criteri di inclusione.

Un altro studio conferma la scarsa efficacia dell'octreotide nel trattamento di pazienti con emorragia digestiva superiore, perché l'esito non differisce tra i pazienti trattati con sola terapia anti-secreativa endovenosa (ranitidina) rispetto a quelli a cui veniva aggiunto l'analogo della somatostatina (Archimandritis 2000). Pertanto, allo stato attuale delle conoscenze, si può affermare che l'uso dell'octreotide non è consigliato e quello della somatostatina controverso.

Farmaci antifibrinolitici

Una metanalisi condotta su 6 studi controllati riguardanti 1.267 pazienti ha rilevato che l'uso di

acido tranexamico induce una riduzione del 20-30% del tasso di recidiva emorragica, del 30-40% della necessità di ricorrere all'intervento chirurgico e, soprattutto, del 40% della mortalità (Henry 1989). Questi risultati sono, però, sicuramente influenzati da un trial di grandi dimensioni condotto a Nottingham che, da solo, include oltre il 60% dei pazienti considerati nell'intera meta-analisi. Nello studio in questione si è infatti registrato un elevato tasso di mortalità nel gruppo di controllo, con una conseguente ricaduta positiva sui pazienti trattati con acido tranexamico.

Nei vari studi, le dosi e le vie di somministrazione dell'acido tranexamico erano molto variabili; nella maggior parte dei casi il farmaco era impiegato in dosi dai 3 ai 6 g/dì per via endovenosa per 2-3 giorni, seguito poi da 4-6 g/dì per via orale per altri 3-5 giorni.

Si può concludere che ulteriori approfonditi studi sono necessari prima di raccomandare l'uso dell'acido tranexamico nella pratica clinica.

Conclusioni

La terapia con IPP è efficace, ma non può sostituire la terapia endoscopica; nei pazienti con sanguinamento attivo il problema non si pone (emostasi endoscopica dovuta!), ma anche nei pazienti con stigmate maggiori non sanguinanti all'endoscopia (vaso visibile e coagulo adeso) la terapia endoscopica è indispensabile e questi farmaci sono indicati come trattamento adiuvante.

L'omeprazolo in infusione continua a 8 mg/h per 72 ore è risultato efficace nel ridurre il tasso di risanguinamento dopo emostasi endoscopica. Gli H2 antagonisti sono ancora ampiamente utilizzati nella gestione clinica nel paziente emorragico, nonostante le prove scientifiche ne documentino la sostanziale inefficacia.

Controverso appare l'uso di somatostatina, octreotide e acido tranexamico.

Raccomandazioni

- **Tutti i pazienti con emorragia maggiore dovrebbero essere sottoposti a terapia con omeprazolo in infusione continua a 8 mg/h per 72 ore, che potrebbe iniziare già prima del trattamento endoscopico. L'utilizzo degli H2 antagonisti non è invece raccomandato (grado A).**
- **L'impiego precoce di IPP è indicato in tutti i pazienti in cui si sospetti un sanguinamento da ulcera quando non è possibile eseguire in tempi brevi un esame endoscopico (grado A).**
- **La somministrazione per via endovenosa di IPP ad alte dosi deve essere impiegata in pazienti con sanguinamento da ulcera peptica dopo l'emostasi endoscopica (grado A).**
- **Probabilmente non è sempre indispensabile ricorrere alla via endovenosa, perché può essere sufficiente anche la somministrazione orale di IPP (grado A).**
- **L'utilizzo di somatostatina, in genere riservato al trattamento delle emorragie da varici esofagee, può ridurre il rischio di sanguinamento persistente e la necessità di ricorso alla chirurgia anche nei pazienti con emorragie non varicose. L'eventuale impiego deve comunque essere considerato solo in aggiunta alle terapie standard, cioè tecniche di emostasi endoscopica e somministrazione di IPP (grado A).**

Gestione del paziente dopo l'esecuzione dell'emostasi endoscopica

I pazienti che hanno presentato un episodio di sanguinamento maggiore devono essere attentamente monitorati dopo l'esecuzione dell'emostasi endoscopica, preferibilmente in ambiente subintensivo. Particolare attenzione andrà posta all'individuazione precoce dei segni clinici di un eventuale risanguinamento. I pazienti con sanguinamento minore o senza stigmati di recente sanguinamento potranno essere dimessi dopo un adeguato periodo di osservazione (Palmer 2008).

Non è al momento raccomandato eseguire in tutti i pazienti un controllo endoscopico di routine dopo l'esecuzione di un'emostasi endoscopica, nonostante alcuni dati promettenti (Chiu 2003). E' comunque consigliabile eseguire una nuova endoscopia quando:

- si manifestano segni clinici di nuovo sanguinamento (ematemesi, melena, caduta dei valori pressori, calo dell'emocromo, eccetera);
- non si è completamente sicuri dell'efficacia della precedente emostasi; in alcuni casi di sanguinamento l'emostasi della lesione sanguinante può essere infatti particolarmente difficile e quindi può essere utile andare a controllare a distanza di 12-24 ore la sua "tenuta".

A questo proposito una recente metanalisi ha riportato che, in pazienti che hanno sanguinato da ulcera peptica, il second look endoscopico sistematico con ulteriore trattamento della lesione a 24 ore riduce significativamente il rischio di risanguinamento; il controllo endoscopico non riduce però né la necessità di intervento chirurgico né la mortalità (Marmo 2003).

Un secondo trattamento endoscopico, a 24 ore di distanza dal primo intervento endoscopico con successo nell'arresto dell'emorragia, sembra particolarmente raccomandabile nei pazienti con ulcera peptica ad alto rischio per la possibilità di prevenire un risanguinamento (Saeed 1996).

Emorragia incontrollabile e recidiva del sanguinamento

Le tecniche di emostasi endoscopica consentono di arrestare il sanguinamento in un'alta percentuale di pazienti con emorragia non varicosa, valutabile in circa il 90% dei casi (Sanchez 2003, Tellez-Avila 2007). Nei casi di fallimento della terapia endoscopica, quando cioè il sanguinamento non è controllabile, l'intervento chirurgico rimane l'unica opzione terapeutica efficace.

Il rischio del risanguinamento dopo l'avvenuta emostasi endoscopica non è trascurabile, poiché si verifica in circa il 10-20% dei casi; di solito le recidive emorragiche compaiono entro le 24-72 ore dal primo sanguinamento; particolarmente a rischio di recidiva sono i pazienti con iniziale stato di shock da sanguinamento massivo, emorragia in atto all'esame endoscopico, sanguinamento da grosse ulcere (Choudar 1994, Chung 2001, Palmer 2004, Elmunzer 2008).

Quale sia la migliore opzione terapeutica in caso di recidiva emorragica non è ancora del tutto definito, in quanto le prove disponibili in questo ambito sono estremamente scarse. L'unico studio randomizzato che ha valutato l'esito delle recidive emorragiche confrontando l'efficacia dell'endoscopia con quella della chirurgia d'urgenza, ha rilevato che la ripetizione dell'emostasi endoscopica ha la stessa prognosi della chirurgia in urgenza, ma una minore incidenza di complican-

ze (Lau 1999). Per tale motivo, si tende abitualmente a trattare gli episodi di recidiva emorragica con un nuovo tentativo di emostasi endoscopica. Solo in caso di ulteriore fallimento è consigliabile l'intervento chirurgico.

Ovviamente, la decisione di sottoporre il paziente a intervento chirurgico per recidiva emorragica andrà presa valutando attentamente anche altri parametri, quali l'età, la presenza di altre patologie, il tipo e la sede della lesione sanguinante. Per esempio, un soggetto anziano con una grossa ulcera della parete bulbare posteriore è a elevato rischio di risanguinamento e di mortalità. In un caso simile attendere l'evoluzione del quadro clinico prima di sottoporre il paziente a intervento chirurgico potrebbe essere pericoloso.

Follow up

Un paziente che ha sanguinato da un'ulcera peptica deve ovviamente essere sottoposto alla terapia medica standard dell'ulcera stessa. In quest'ottica è importante sapere se l'ulcera è associata a un'infezione da *Helicobacter pylori*.

Una recente metanalisi in pazienti con ulcera peptica sanguinante, non in trattamento con FANS, ha dimostrato che il rischio di risanguinamento è del 4,5% nei pazienti trattati con terapia eradicante, rispetto al 23,7% nel gruppo di controllo (Gisbert 2004). L'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, in una seconda metanalisi dello stesso studio, appare più efficace anche del trattamento a lungo termine con antisecretori, con percentuali di risanguinamento dell'1,6% nei pazienti eradicati rispetto al 5,6% in quelli in terapia antisecretiva.

Altri studi hanno confermato che l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* nei pazienti che hanno sanguinato da ulcera peptica riduce il rischio di risanguinamento, anche in confronto a una terapia antisecretiva a lungo termine (Santander 1996).

Pertanto, tutti i pazienti con ulcera peptica sanguinante dovrebbero essere testati per l'*Helicobacter pylori* e la terapia eradicante dovrebbe essere prescritta a tutti quelli infetti (Sharma 2001, Gisbert 2004, Holtmann 2004).

Mentre la prevalenza delle ulcere positive per *Helicobacter pylori* è in diminuzione, è in aumento il riscontro di lesioni ulcerative associate all'uso di FANS. L'infezione da *Helicobacter pylori* e l'uso di FANS sembrano essere due fattori di rischio indipendenti per il sanguinamento da ulcera peptica (Hawkey 2000).

In pazienti in trattamento cronico con FANS, senza storia di danno gastrointestinale, l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* sembra prevenire il rischio di complicanze gastroduodenali in alcuni studi (Labenz 2002, Chan 2002), ma non in altri (De Leest 2007). E' comunque consigliabile l'eradicazione di un'infezione da *Helicobacter pylori* prima di intraprendere una terapia a lungo termine con FANS (Dzieniszewski 2006, Caselli 2007), soprattutto nei soggetti a più alto rischio di danno gastroduodenale (età avanzata, alte dosi di FANS, concomitante uso di corticosteroidi, anticoagulanti) (Lee 2009).

In pazienti che hanno già avuto una complicanza emorragica da FANS, l'eradicazione di *Helicobacter pylori* ha la stessa efficacia della terapia antisecretiva con omeprazolo nel prevenire il risanguinamento se il paziente utilizza aspirina, ma non se utilizza altri FANS, quali naproxene; in questi ultimi pazienti il trattamento profilattico con IPP appare statisticamente superiore all'eradicazione (Chan 2001).

Nei pazienti con emorragia digestiva superiore in trattamento con FANS appare certamente consigliabile la sospensione del farmaco gastrolesivo oppure, se ciò non è possibile, l'impiego di un FANS meno gastrolesivo associando una terapia profilattica con IPP (Lanas 2006 e 2007, Van Soest 2007, Vonkeman 2007, Bretagne 2008, Lanza 2009).

Per quanto riguarda la necessità di un controllo endoscopico dell'avvenuta cicatrizzazione di un'ulcera peptica non esistono dati controllati.

E' comunque consigliabile controllare il paziente con ulcera gastrica dopo circa 4-6 settimane dalla dimissione ospedaliera, per confermare l'avvenuta cicatrizzazione ed escludere l'eventuale natura neoplastica della lesione. Tale necessità non sussiste invece per i pazienti affetti da ulcera duodenale.

Conclusioni

I pazienti con ulcera peptica sanguinante, dopo essere stati trattati con emostasi endoscopica, necessitano del trattamento medico standard per l'ulcera stessa.

L'infezione da *Helicobacter pylori* e l'assunzione di FANS sono due fattori indipendenti di rischio di complicanza emorragica nel paziente ulceroso. L'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* appare quindi consigliabile prima di un trattamento a lungo termine con FANS.

In tutti i pazienti con ulcera peptica sanguinante si deve ricercare l'*Helicobacter pylori*. L'eradicazione dell'infezione è in grado di ridurre il rischio di risanguinamento nel tempo.

Nei casi di ulcera da FANS, qualora il paziente non possa sospendere il trattamento, l'uso profilattico di IPP è in grado di ridurre il rischio di risanguinamento.

Raccomandazioni

- **Nei pazienti con emorragia digestiva superiore da ulcera, ricercare sempre *Helicobacter pylori* ed eradicare se il test è positivo; l'eradicazione riduce il rischio di recidiva dell'ulcera e di risanguinamento (grado A).**
- **In caso di ulcera da FANS è necessario sospendere il farmaco responsabile dell'emorragia o, se ciò non è possibile, utilizzare un farmaco meno gastrolesivo in associazione a una terapia profilattica con IPP (grado A).**

Ruolo della chirurgia

Il ruolo della chirurgia è ormai ben codificato (Cochran 1993, Pinelli 1996, Ondrejka 2005, Kazanjian 2005, Robustelli 2008). Si tende a eseguire un intervento chirurgico urgente:

- in caso di emorragia acuta se il sanguinamento è incontrollabile con i metodi di emostasi endoscopica;
- in caso di recidiva emorragica se fallisce il secondo trattamento di emostasi endoscopica.

Inoltre, al di fuori di queste indicazioni, la chirurgia può essere consigliata quando, in caso di recidiva emorragica, non è completamente sicuro sottoporre il paziente a una nuova emostasi endoscopica e attendere l'evoluzione del quadro clinico a causa delle gravi condizioni generali, dell'età avanzata e delle condizioni di comorbidità. Esporre il paziente a un peggioramento delle condizioni emodinamiche può, in questi casi, essere estremamente pericoloso. Infatti è ampiamente dimostrato che la mortalità chirurgica per le ulcere peptiche sanguinanti è correlata alle condizioni cliniche preoperatorie del paziente, in particolare con il cosiddetto score APACHE (Schein 1989).

La percentuale di pazienti con emorragia digestiva superiore non varicosa che necessita di intervento chirurgico sembra essere diminuita negli ultimi anni, passando dal 7,1% al 4,5% (Targownik 2006).

Non ci sono indicazioni certe sulla procedura chirurgica ottimale. Esiste solo uno studio randomizzato sul trattamento delle ulcere duodenali, in cui si osserva che il tasso di risanguinamento è minore nei pazienti sottoposti a gastrectomia (indipendentemente dal tipo di ricostruzione, Billroth I o II) rispetto a quelli sottoposti a chirurgia conservativa. La mortalità però è risultata simile nei due gruppi, a causa delle maggiori complicanze postoperatorie verificatesi nel primo gruppo (Millat 1993).

Conclusioni

L'emostasi endoscopica assicura elevate percentuali di controllo dell'emorragia (circa il 90% dei casi). In caso di mancato controllo dell'emorragia è indicato l'intervento chirurgico d'urgenza. In caso di recidiva emorragica una nuova endoscopia con eventuale emostasi sembra avere la stessa efficacia della chirurgia in urgenza, ma con un tasso di complicanze minori. Per tale motivo, si tende a trattare la recidiva emorragica con un'ulteriore procedura endoscopica. Interventi chirurgici in urgenza sono riservati ai casi di emorragia incontrollabile o di insuccesso della seconda emostasi endoscopica.

Raccomandazioni

- **I pazienti che presentano un sanguinamento non controllabile con l'emostasi endoscopica vanno affidati al chirurgo per l'intervento in urgenza (grado A).**
- **Nel caso di recidiva emorragica, un secondo tentativo di emostasi endoscopica va considerato prima di valutare l'opzione chirurgica, che invece diviene inevitabile nel caso di emorragia persistente (fallimento del trattamento endoscopico primario) o ricorrente (fallimento di un secondo trattamento endoscopico). Il chirurgo deve comunque essere sempre allertato in presenza di un paziente con emorragia grave e instabilità emodinamica e coinvolto in ogni fase del processo decisionale diagnostico e terapeutico (grado B).**

Bibliografia

- Adamopoulos AB et al. Bleeding duodenal ulcer: comparison between *Helicobacter pylori* positive and *Helicobacter pylori* negative bleeders. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 13-20.
- Adler DG et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 497-504.
- Alis H et al. Is endoscopic band ligation superior to injection therapy for Dieulafoy lesion? *Surg Endosc* 2009; 23: 1465-1469.
- Aljebreen AM et al. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 172-178.
- Andriulli A et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 207-219.
- Andriulli A et al. High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3011-3018.
- Arasaradnam RP et al. Acute endoscopic intervention in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Postgrad Med J* 2005; 81: 92-98.
- Archimandritis A et al. Ranitidine versus ranitidine plus octreotide in the treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study. *Curr Med Res Opin* 2000; 16: 178-183.
- Avery Jones E et al. Haematemesis and melaena with special reference to bleeding peptic ulcer. *Br Med J* 1957; ii: 441-446.
- Barkun AN et al. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1565-1584.
- Barkun A et al. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-857.
- Barkun AN. Should every patient with suspected upper GI bleeding receive a proton pump inhibitor while awaiting endoscopy? *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1064-1066.
- Barkun AN et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 786-799.
- Barkun AN et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113.
- Bhatti MA et al. Efficacy of argon plasma coagulation in gastric vascular ectasia in patients with liver cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19: 219-222.
- Biecker E et al. Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 85-94.
- Binmoeller KF et al. Endoscopic hemoclip treatment for gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 1993; 25: 167-170.
- Bjorkman DJ et al. Urgent vs elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 1-8.
- Bretagne JF. Risk and prevention of gastrointestinal complications due to low-dose aspirin and other antiplatelet agents. *Rev Prat* 2008; 58: 1434-1436.
- British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51: S1-6.

- Cappell MS et al. Acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: endoscopic diagnosis and therapy. *Med Clin North Am* 2008; 92: 511-550.
- Caselli M et al. Cervia II working group report 2006: guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 782-789.
- Celinski K et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding: guidelines on management. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: S215-229.
- Chan FK et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13.
- Chan FKL et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-973.
- Chiu PW et al. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut* 2003; 52: 1403-1407.
- Choudari CP et al. Failures of endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: an analysis of risk factors. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1968-1972.
- Choudari CP et al. Comparison of endoscopic injection therapy versus the heater probe in major peptic ulcer hemorrhage. *Gut* 1992; 33: 1159-1161.
- Choudari CP et al. Endoscopic injection therapy for bleeding peptic ulcer: a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus ethanolamine oleate. *Gut* 1994; 35: 608-610.
- Chua TS et al. Epinephrine injection therapy versus a combination of epinephrine injection and endoscopic hemoclip in the treatment of bleeding ulcers. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1044-1047.
- Chung SCS et al. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers; a randomized trial. *Br Med J* 1988; 296: 1631-1633.
- Chung SC et al. Adding a sclerosant to endoscopic epinephrine injection in actively bleeding ulcers: a randomised trial. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 611-615.
- Chung SSC et al. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heater probe treatment for actively bleeding peptic ulcers. *Br Med J* 1997; 314: 1307-1311.
- Chung IK et al. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001; 33: 969-975.
- Church NI et al. Injection therapy for endoscopic haemostasis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 427-441.
- Church NI et al. Ulcers and nonvariceal bleeding. *Endoscopy* 2003; 35: 22-26.
- Cipolletta L et al. Prospective comparison of argon plasma coagulator and heater probe in the endoscopic treatment of major peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 191-195.
- Cipolletta L et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomised trial. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 147-151.
- Cochran TA. Bleeding peptic ulcer: surgical therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 751-778.
- Collins R et al. Treatment with histamine H₂-antagonists in acute upper gastrointestinal haemorrhage: implications of randomised trials. *N Engl J Med* 1985; 313: 660-666.
- Collins D et al. Acute gastrointestinal bleeding: part 1. *Crit Care Resusc* 2001; 3: 105-116.

- Cook DJ et al. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102: 139-148.
- Cooper GS et al. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointestinal Endosc* 1999; 49: 145-152.
- Dalle I et al. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65: 213-219.
- Da Silveira EB et al. The importance of process issues as predictors of time to endoscopy in patients with acute upper-GI bleeding using the RUGBE data. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 299-309.
- De Leest HT et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007; 12: 477-485.
- Del Piano M et al. Acute non-variceal upper-GI bleeding: hospital stay in patients referred to gastroenterology or to internal medicine single tertiary units. *Dig Liv Dis* 2006; 38: S155.
- Dennert B et al. A prospective evaluation of the endoscopic spectrum of overtube-related esophageal mucosal injury. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 134-137.
- Di Maio CJ et al. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 253-272.
- Dzieniszewski J et al. Guidelines in the medical treatment of *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: S143-154.
- Elmunzer BJ et al. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2625-2632.
- Enestvedt B et al. An evaluation of endoscopic indications and findings related to nonvariceal upper-GI hemorrhage in a large multicentrum consortium. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 422-429.
- Fasseas P et al. Omeprazole versus ranitidine in the medical treatment of acute upper gastrointestinal bleeding: assessment by early repeat endoscopy. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 661-664.
- Foster DN et al. Stigmata of recent haemorrhage in diagnosis and prognosis of upper gastrointestinal bleeding. *Br Med J* 1978; 1: 1173-1177.
- Fuccio L et al. Endoscopic argon plasma coagulation for the treatment of gastric antral vascular ectasia-related bleeding in patients with liver cirrhosis. *Digestion* 2009; 79: 143-150.
- Fullarton GM et al. Controlled trial of heater probe treatment in bleeding peptic ulcers. *Br J Surg* 1989; 76: 541-544.
- Gabriel SE et al. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.
- Ghosh S et al. Management of gastrointestinal haemorrhage. *Postgrad Med J* 2002; 78: 4-14.
- Gilbert DA et al. National ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding: complications of endoscopy. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 55S-59S.
- Gisbert JP et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 717-724.
- Gisbert JP et al. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 2-9.

- Gisbert JP et al. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 617-629.
- Graham DY. Limited value of early endoscopy in the management of acute upper gastrointestinal bleeding: prospective controlled trial. *Am J Surg* 1980; 140: 284-290.
- Gutierrez JG et al. A multipurpose overtube for diagnostic and therapeutic flexible endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1986; 32: 274-277.
- Havanond C et al. Argon plasma coagulation therapy for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003791.
- Hawkey CJ et al. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med* 2001; 110: S79-100.
- Henrion J et al. Upper gastrointestinal bleeding: what has changed during the last 20 years? *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 839-847.
- Henry DA et al. Effect of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *Br Med J* 1989; 298: 1142-1146.
- Herrera S et al. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 440-446.
- Holman RAE et al. Value of centralised approach in the management of haematemesis and melaena; experience in a district general hospital. *Gut* 1990; 31: 504-508.
- Holtmann G et al. Review article: management of peptic ulcer bleeding - the roles of proton pump inhibitors and Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: S66-70.
- Hosking SW et al. Randomized controlled trial of short term treatment to eradicate Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer. *Br Med J* 1992; 305: 502-504.
- Huang JQ et al. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
- Hui AJ et al. Endoscopic treatment of upper gastrointestinal bleeding. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005; 8: 153-162.
- Iaramillo IL et al. Efficacy of the heater probe in peptic ulcer with a non bleeding visible vessel. A controlled randomized study. *Gut* 1993; 34: 1502-1506.
- Imperiale TF et al. Somatostatin or octreotide compared with H2-antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1062-1071.
- Jenkins SA et al. Somatostatin in the treatment of non variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1998; 16: 214-224.
- Johnston JH et al. Comparison of heater probe and YAG laser in endoscopic treatment of major bleeding from peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1985; 31: 175-180.
- Julapalli VR et al. Appropriate use of intravenous proton pump inhibitors in the management of bleeding peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1185-1193.
- Katschinski BD et al. Audit of mortality in upper gastrointestinal bleeding. *Postgraduate Medical Journal* 1989; 65: 913-917.
- Katschinski B et al. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 706-712.
- Kaviani MJ et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a

- prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 211-216.
- Kazanjian KK et al. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: when endoscopic therapy fails; a surgeon's perspective. *Tech Gastrointest Endosc* 2005; 7: 156-159.
- Kovacs TO et al. The short-term medical management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Drugs* 2008; 68: 2105-2111.
- Kumar R, et al. Endoscopic band ligation: a novel therapy for bleeding gastric antral vascular ectasia. *Endoscopy* 2007; 39: E56-57
- Kubba AK et al. Endoscopic injection for bleeding peptic ulcer: a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus human thrombin. *Gastroenterology* 1996; 111: 623-628.
- Labenz J et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002; 51: 329-335.
- Lai YC et al. Endoscopic hemoclip treatment for bleeding peptic ulcer. *World J Gastroenterol* 2000; 6: 53-56.
- Laine L. Multipolar electrocoagulation in the treatment of active upper gastrointestinal tract haemorrhage: a prospective controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 1613-1617.
- Laine L. Multipolar electrocoagulation in the treatment of peptic ulcers with nonbleeding visible vessels: a prospective, controlled trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 510-514.
- Laine L. Multipolar electrocoagulation versus injection therapy in the treatment of bleeding peptic ulcers. A prospective randomized trial. *Gastroenterology* 1990; 99: 1303-1306.
- Laine L et al. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331: 717-727.
- Laine L. Upper gastrointestinal bleeding. *ASGE Clinical Update* 2007; 14: 1-4.
- Laine L et al. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 33-47.
- Lanas A et al. NSAID-induced gastrointestinal damage: current clinical management and recommendations for prevention. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 127-133.
- Lanas A et al. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 163-173.
- Lanas A et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738.
- Lanza FL et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-738.
- Lau JYW et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343: 310-316.
- Lau JYW et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999; 340: 751-756.
- Lau JY et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007; 356: 1631-1640.
- Lazo MD et al. Effect of injection sclerosis with alcohol on the rebleeding rate of gastroduodenal peptic ulcers with nonbleeding visible vessels: a prospective controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 843-846.
- Lee JG et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of

- treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 755-761.
- Lee JG. The role of endoscopy in triage of patients with upper-GI bleeding. *ASGE Clinical Update* 2005; 12: 1-4.
- Lee JH et al. Guidelines of prevention and treatment for NSAID-related peptic ulcers. *Korean J Gastroenterol* 2009; 54: 309-317.
- Leontiadis GI et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-6.
- Leontiadis GI et al. Should we give a PPI IV before endoscopy in patients with upper GI bleeding? *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 210-212.
- Lesur G et al. Management of bleeding peptic ulcer in France : a national inquiry. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 140-144.
- Lim CH et al. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2006; 38: 581-585.
- Liou TC et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3108-3113.
- Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206-210.
- Loperfido S et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 212-24.
- Marmo R et al. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: is the second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 62-67.
- Marmo R et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1639-1647.
- Marmo R et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 279-289.
- Marmo R et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation on the Italian PNED score and prospective comparison with the Rockall score. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1284-91.
- Meaden C et al. Diagnosis and treatment of patients with gastrointestinal bleeding. *Current Anaesthesia and Critical Care* 2004; 15: 123-132.
- Millat B et al. Emergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer: oversewing plus vagotomy versus gastric resection, a controlled randomised trial. *World J Surg* 1993; 17: 568-574.
- Moulis H. Overtube-related esophageal mucosal injury. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 286-287.
- Mumtaz R et al. Outcomes of endoscopic treatment of gastroduodenal Dieulafoy's lesion with rubber band ligation and thermal/injection therapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 310-314.
- Naveau S et al. Endoscopic hemostasis for hemorrhagic gastroduodenal ulcer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 580-587.
- Olmos JA et al. Argon plasma coagulation for prevention of recurrent bleeding from GI angiodysplasias. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 881-886.
- Ondrejka P et al. Surgical treatment of gastrointestinal bleeding. *Orv Hetil* 2005; 146: 1807-1812.
- Palmer K. Management of haematemesis and melaena. *Postgrad Med J* 2004; 80: 399-404.
- Palmer K et al. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding: a national clinical guideline. In: Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008.

- Parente F et al. Outcome of non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding in relation to the time of endoscopy and the experience of the endoscopist: a two-year survey. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7122-7130.
- Park CH et al. The usefulness of endoscopic hemoclippping for bleeding Dieulafoy lesions. *Endoscopy* 2003; 35: 388-392.
- Pavey DA et al. Endoscopic therapy for upper vascular ectasias. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 233-238.
- Peter S et al. Modern endoscopic therapy of peptic ulcer bleeding. *Dig Dis* 2008; 26: 291-299.
- Peterson WL et al. Routine early endoscopy in upper-gastrointestinal-tract bleeding: a randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1981; 304: 925-929.
- Pinelli D et al. Role of surgery in the treatment of acute hemorrhagic non-variceal lesions in the upper gastrointestinal tract. *G Chir* 1996; 17: 523-530.
- Piper JM et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-740.
- Pfau PR et al. Success and shortcomings of a clinical care pathway in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 425-431.
- Quirk DM et al. Physician speciality and variations in the cost of treating patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1997; 113: 1443-1448.
- Robustelli U et al. Surgical treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: our experience with 1482 patients. *Chir Ital* 2008; 60: 535-540.
- Rockall TA et al. Variation in outcome after acute upper gastrointestinal haemorrhage. The national audit of acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1995; 346: 346-350.
- Rockall TA et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *Br Med J* 1995; 311: 222-226.
- Rockall TA et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-321.
- Rockall TA et al. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National audit of acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1996; 347: 1138-1140.
- Rogers BH. An improved overtube for therapeutic peroral endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1987; 33: 374-377.
- Rolachon A et al. Is argon plasma coagulation an efficient treatment for digestive system vascular malformation and radiation proctitis? *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 1205-1210.
- Roman S et al. Tolerance and efficacy of argon plasma coagulation for controlling bleeding in patients with typical and atypical manifestations of watermelon stomach. *Endoscopy* 2003; 35: 1024-1028.
- Rutgeerts P et al. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1997; 350: 692-696.
- Saeed ZA et al. Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevent ulcer rebleeding: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 1996; 28: 288-294.
- Sacks HS et al. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA* 1990; 264: 494-499.
- Sanchez G et al. Factors associated with failure of endoscopic therapy in gastric ulcer bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 227-233.
- Sanders DS et al. Effectiveness of an upper-gastrointestinal haemorrhage unit: a prospective

- analysis of 900 consecutive cases using the Rockall score as a method of risk standardisation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 487-494.
- Santander C et al. Antimicrobial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long-term maintenance antisecretion treatment in the prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: prospective nonrandomized trial on 125 patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1549-1552.
- Scapa E. Treating gastrointestinal bleeding with endoscopic hemoclips. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7: 94-96.
- Schacher GM et al. Is early endoscopy in the emergency room beneficial in patients with bleeding peptic ulcer? A "fortuitously controlled" study. *Endoscopy* 2005; 37: 324-328.
- Schein M et al. Apache II score in massive upper gastrointestinal haemorrhage from peptic ulcer: prognostic value and potential clinical applications. *Br J Surg* 1989; 76: 733-736.
- Serrano P et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1945-1953.
- Sharma VK et al. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1939-1947.
- Sidhu R et al. Dedicated bleed units: should they be advocated? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 861-865.
- Silverstein FE et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249.
- Soncini M et al. Management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage before and after the adoption of the Rockall score, in the Italian Gastroenterology Units. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 543-547.
- Sone Y et al. Endoscopic management and follow up of Dieulafoy lesion in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2005; 37: 449-453.
- Spiegel BM et al. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1393-1404.
- Sugawa C et al. Upper GI bleeding in an urban hospital. *Ann Surg*; 1990;212:521-526.
- Sung JY et al. Heater-probe treatment of bleeding peptic ulcers. *Surg Endosc* 1988; 2: 234-236.
- Tammaro L et al. Endoscopic findings in patients with upper gastrointestinal bleeding clinically classified into three risk groups prior to endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5046-5050.
- Targownik LE et al. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1459-1466.
- Tellez-Avila FI et al. Endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: success, rebleeding and mortality. *Rev Invest Clin* 2007; 59: 419-423.
- Thomopoulos KC et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 177-182.
- Triadafilopoulos G. Review article: the role of antisecretory therapy in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: S53-58.
- Vallon AG et al. Randomised trial of endoscopic argon laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Gut* 1981; 22: 228-233.

- Van Leerdam ME et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1494-1499.
- Van Leerdam ME et al. The role of acid suppressants in upper gastrointestinal ulcer bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 463-475.
- Van Soest EM et al. Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 265-27.
- Vestergaard A et al. Bleeding peptic ulcer: prevalence of *Helicobacter pylori* and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs/acetysalicylic acid. *Ugeskr Laeger* 2009; 171: 235-239.
- Viviane A et al. Estimates of costs of hospital stay for variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United States. *Value Health* 2008; 11: 1-3.
- Vonkeman HE et al. Proton-pump inhibitors are associated with a reduced risk for bleeding and perforated gastroduodenal ulcers attributable to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Arthritis Research and Therapy* 2007; 9: R52-59.
- Vreeburg EM et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 1999; 44: 331-335.
- Uppalapati SS et al. Risk factors involved in patients with peptic ulcers: a case-control study. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 593-598.
- Walt RP et al. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. *Lancet* 1992; 340: 1058-1062.
- Yamaguchi Y et al. Endoscopic hemoclippping for upper GI bleeding due to Mallory-Weiss syndrome. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 427-430.
- Yuan Y et al. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 339-351.

Emorragie da ipertensione portale

Epidemiologia

L'emorragia costituisce il 50% circa delle complicanze dell'ipertensione portale, da sola o unitamente ad altre (Fattovich 1997, Gentilini 1997, Pagliaro 1994, Christensen 1981). La mortalità globale nel singolo episodio emorragico è valutabile intorno al 25%.

Le varici esofagee sono state riscontrate solo in pazienti che presentano un gradiente di pressione portale (HVPG) superiore a 10 mmHg (considerato il valore soglia per la definizione di ipertensione portale clinicamente rilevante), anche se non tutti i pazienti con un HVPG superiore al valore soglia presentano varici esofagee (Garcia-Tsao 1985); inoltre, variazioni della HVPG possono associarsi a modificazione delle dimensioni delle varici stesse (Vorobioff 1996, Groszman 1990). Un aumento di calibro delle varici da piccole a medie o grosse si verifica in circa il 10-20% dei pazienti per anno dopo la prima osservazione di varici (Calés 1990, Pagliaro 1994, Calés 1995, Zoli 1996, Merkel 2004).

Gli episodi di sanguinamento da varici esofagee hanno una frequenza direttamente proporzionale all'HVPG. Una volta verificatosi il primo episodio, il rischio successivo dipende più dal diametro delle varici che dalla pressione portale (Calés 1990, Garcia-Tsao 2001).

Colore:	Bianco (CW) Blu (CB)
RCS (segni rossi):	Red Wale Marking* (RWM -/+++) Cherry Red Spot^ (CRS -/+++) Hematocystic spot° (HS) Diffuse redness [§] (DR)
Forma:	F1: rettilinee, non scompaiono all'insufflazione F2: tortuose, <1/3 del raggio del lume esofageo F3: tortuose e grandi, >1/3 del raggio del lume esofageo
Gruppo A:	sia RWM che CRS negativi (-) o lievi (+)
Gruppo B:	sia RWM che CRS moderati (++) o gravi (+++)
Localizzazione:	locus inferior (Li) medialis (Lm) superior (Ls)
Esofagite:	presente (E+) assente (E-)
Modificato da Japanese Research Society for Portal Hypertension. Nota: *o "segni delle frustate rosse", "striae rubrae"; ^o "macchie rosso ciliegia"; °ematocisti; §eritema diffuso.	

Tabella 1. Sistema classificativo delle varici esofagee (Beppu 1981).

Patogenesi

Pochi studi sono stati pubblicati a tutt'oggi riguardo alla patogenesi dell'emorragia da varici gastriche, per la quale sembrano importanti la sede e le dimensioni, oltre che la classe di Child (Kim T 1997), mentre non ci sono studi specifici sulle varici duodeno-digiunali, ileali e coliche.

Le varici gastriche (vedi la tabella 2) sono meno prevalenti delle varici esofagee e sono presenti in circa il 5-33% dei pazienti con ipertensione portale, con un'incidenza di sanguinamento di circa il 25% in 2 anni e con un più alto indice di sanguinamento per le varici del fondo (Sarin SK 1992).

Il fattore patogenetico principale per la rottura delle varici esofagee è considerato la pressione portale, non tanto in termini di pressione assoluta, quanto, come già detto, di gradiente della pressione venosa epatica (HVPG); il sanguinamento da varici esofagee non si verifica se l'HVPG scende sotto i 12 mmHg (Armonis 1997, Sarin 1986).

Tipo
<p>Tipo 0, possibili varici gastriche quando esistono dubbi sull'effettiva presenza di varici gastriche (l'endoscopia non permette una sicura differenziazione tra pliche gastriche e piccole varici).</p> <p>Tipo 1, varici esofago-cardiali o varici gastriche in continuità con varici esofagee.</p> <p>Tipo 2, varici gastriche vere fundiche e/o cardiaci, localizzate nel fondo e/o in area cardiaca, che possono estendersi nel corpo gastrico.</p>
Forma
<p>Bunch of grapes* (G+) cosiddette varici gastriche pseudotumorali o enormi.</p> <p>No bunch of grapes (G-) di forma nodulare, possono essere rilevate sulla parete dello stomaco a insufflazione massiva.</p>
Localizzazione
<p>Varici esofago-gastriche (GOV): si estendono al di sotto della giunzione squamocolonnare e sono sempre associate a varici esofagee. Vengono ulteriormente suddivise in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1 (GOV 1): più o meno rettilinee, appaiono in continuità con le varici esofagee e si estendono per 2-5 cm oltre la giunzione squamocolonnare lungo la piccola curva. • Tipo 2 (GOV 2): in genere lunghe e tortuose, appaiono in continuità con le varici esofagee e si estendono oltre la giunzione squamocolonnare per oltre 5 cm fino al fondo gastrico.
<p>Varici gastriche isolate (IGV): varici gastriche non in continuità con varici esofagee (o in assenza di esse): primarie (già presenti alla diagnosi iniziale) o secondarie (apparse in seguito a trattamento delle varici esofagee con scleroterapia o legatura). Vengono ulteriormente suddivise in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1 (IGV 1): localizzate nel fondo gastrico, terminano a pochi centimetri dal cardias. • Tipo 2 (IGV 2): ectopiche, localizzate in ogni altro distretto dello stomaco o del duodeno (più frequentemente a livello del corpo e dell'antro gastrico).
<p>Nota: *o "a grappolo d'uva".</p>

Tabella 2. Classificazione delle varici gastriche (NIEC 1995, Sarin 1989-1992).

Anche la pressione intravaricosa ha dimostrato essere importante nel determinismo del primo episodio di sanguinamento (Nevens 1998). Altri fattori, quali le citochine vasoattive, l'attivazione delle cellule stellate epatiche, l'azione dell'ossido nitrico, rimangono ancora oggetto di studi sperimentali.

Definizioni

Nell'emorragia varicosa da ipertensione portale possono essere presenti:

- sanguinamento attivo, visibile all'endoscopia come fuoriuscita di sangue da una varice esofagea o gastrica;
- sanguinamento non attivo, con presenza di grosse varici esofagee o gastriche più sangue nello stomaco, in assenza di altra provenienza riconoscibile;
- white nipple, considerato segno certo di sanguinamento recente, non attivo.

Si parla di emorragia clinicamente significativa quando si verifica la necessità di trasfusione di più di 2 unità di sangue entro 24 ore dall'ammissione in ospedale (t0), con PAS <100 mmHg o variazione posturale >20 mmHg o FC >100/min al t0.

Si parla di mancato controllo del sanguinamento (De Franchis 2005) quando il quadro temporale dell'episodio acuto di sanguinamento è di 120 ore (5 giorni); il mancato controllo del sanguinamento determina la necessità di cambiare la terapia.

Ciascuno dei criteri seguenti definisce il fallimento, indipendentemente da quale insorge per primo:

- ematemesi fresca a 2 ore o più dall'inizio di uno specifico trattamento farmacologico o endoscopico;
- aspirazione di più di 100 ml di sangue fresco;
- diminuzione di più di 3 g/dL dei livelli di emoglobina (calo dell'ematocrito del 9%) in assenza di trasfusioni;
- indice corretto della richiesta di emotrasfusioni (ABRI, Adjusted Blood Transfusion Requirement Index, vedi tabella 3) pari o superiore a 0,75 in qualsiasi momento (la soglia di ABRI che definisce il fallimento richiede validazione);
- morte.

$\text{ABRI} = \frac{\text{Unità di sangue trasfuse}}{[(\text{Ht finale} - \text{Ht iniziale}) + 0,01]}$
<ul style="list-style-type: none"> • i livelli di Ht (o Hb) devono essere misurati almeno ogni 6 ore nei primi 2 giorni, almeno ogni 12 ore nei giorni 3-5 • l'obiettivo delle trasfusioni deve essere un Ht del 24% o livelli di Hb pari a 8 g/dL

Tabella 3. Adjusted Blood Transfusion Requirement Index (ABRI).

Si parla di **ricidiva emorragica precoce** se la ricidiva si verifica entro 6 settimane dall'episodio indice oppure da t0; è definita **ricidiva emorragica tardiva** quella che si manifesta dopo più di 6 settimane. Se il paziente arriva all'exitus entro 6 settimane dal t0, la mortalità è attribuita al sanguinamento (Ben-Ari 1999).

Presentazione clinica e inquadramento preliminare

La valutazione iniziale riguarda l'entità dell'emorragia, la presenza di disfunzione renale, di malattie di altri sistemi od organi, di infezioni e soprattutto la gravità della malattia epatica. Va accertata quanto prima l'eventuale presenza di trombosi della vena porta e di epatocarcinoma, mediante ecografia addominale ed ecodoppler (Burroughs 2001).

Diagnosi endoscopica

La prima indagine diagnostica da effettuare, preferibilmente entro 12 ore dall'ammissione, è l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) (Burroughs 2001). L'EGDS permette la diagnosi differenziale e il trattamento delle cause di emorragia, sia da ipertensione portale (varici esofagee, gastropatia congestizia, GAVE/watermelon stomach) sia da malattia peptica o da FANS, che nei pazienti cirrotici hanno un'incidenza complessiva del 26-56% (Mitchell 1982, Bonanomi 2000).

La diagnosi endoscopica deve riguardare l'entità e l'acuzie del sanguinamento (attivo, inattivo con o senza stigmati) e la sua sede. Si ritiene che origini dalle varici quando si vede uno zampillo ematico da una varice, vi è un sanguinamento tipo "oozing" proveniente dalla giunzione esofago-gastrica in presenza di varici, oppure è presente sangue fresco nel fondo gastrico con varici esofagee o gastriche, specie se ad alto rischio (Burroughs 2001). Quando non si evidenzia un sanguinamento attivo (in circa il 50% dei casi), l'origine varicosa è accertata se si riscontra sulle varici un white nipple sign; l'origine varicosa è suggerita quando non si rilevano altre lesioni, particolarmente nel caso di varici gastriche (Burroughs AK 2001, Siringo 1991).

In presenza di sanguinamento massivo con completo oscuramento dell'immagine endoscopica si deve applicare una sonda di Sengstaken-Blakemore; in tal caso la diagnosi di sanguinamento da varici è ex adjuvantibus: l'emorragia da varici si arresta nel 90% dei casi, quindi il mancato con-

Lesione	Score
Aspetto a mosaico	
lieve	1
severo	2
Segni rossi	
isolati	1
confluenti	2
GAVE*	
assente	0
presente	2
*Gastric Antral Vascular Ectasia. Quando l'ectasia vascolare antrale è molto spiccata si parla di watermelon stomach. PHG lieve: ≤3 PHG severa: ≥4	

Tabella 4. Classificazione della gastropatia ipertensiva portale (PHG)

trolo del sanguinamento deve far sospettare una sua diversa origine (Vlavianos 1989). Nel caso la causa non sia evidenziabile e l'emorragia rimanga attiva, l'unica procedura proponibile è l'esecuzione di un'angiografia in urgenza (Burroughs 2001).

L'ecografia addominale e l'esame Doppler danno informazioni di notevole utilità per orientare il trattamento e la valutazione prognostica, secondo esperienze ormai consolidate (Siringo 1994). La misurazione diretta o indiretta della pressione portale fornisce probabilmente l'indice prognostico più attendibile; allo stato attuale la sua applicazione è limitata ai centri con più alta specializzazione e ai centri di trapianto epatico, ma è auspicabile una sua maggiore diffusione nelle strutture di riferimento (D'Amico 2001).

Fattori prognostici

Previsione di sanguinamento

Il fattore prognostico più importante e riproducibile di sanguinamento è tuttora l'indice NIEC (De Franchis 1988, vedi le tabelle 5 e 6).

Variabile	Punteggio
Classe di Child-Turcotte Pugh	
A	6,5
B	13,0
C	19,5
Dimensioni delle varici	
piccole	8,7
medie	13,0
grandi	17,4
Red wale marking	
Assenti (-)	3,2
Lievi (+)	6,4
Moderati (++)	9,6
Gravi (+++)	12,8

Tabella 5. Indice NIEC per il calcolo rapido del punteggio.

Classe di rischio	Indice NIEC	% di sanguinamento		
		6 mesi	12 mesi	24 mesi
1	<20,0	0,0	1,6	6,8
2	20,0-25,0	5,4	11,0	16,0
3	25,1-30,0	8,0	14,8	25,5
4	30,1-35,0	13,1	23,3	27,8
5	35,1-40,0	21,8	37,8	58,8
6	>40,0	58,5	68,9	68,9

Tabella 6. Classi di rischio e indice NIEC (Ben-Ari 1999) valutazione retrospettiva, metodo di Kaplan-Meier.

Modello di Cox: probabilità percentuale stimata di sanguinamento entro un anno

Un altro fattore prognostico ormai ritenuto affidabile è l'HVPG (con *cutoff* di 10-12 mmHg). La misurazione diretta della pressione portale viene ottenuta mediante cateterizzazione della vena femorale o giugulare e misurazione della pressione venosa libera e con catetere incuneato (Vinel JP 1986, Moitinho 1999).

L'emorragia da varici esofagee si verifica con una percentuale del 5-15% ogni anno; il più importante fattore predittivo di emorragia è la dimensione delle varici: le grandi dimensioni costituiscono il più alto fattore di rischio per il primo episodio emorragico (15% per anno). Altri fattori predittivi di emorragia sono la cirrosi scompensata (Child B e C) e la presenza endoscopica di segni rossi (The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices 1988).

E' stato dimostrato che, perché si verifichi un'emorragia da varici è necessario che l'HVPG sia superiore a 12 mmHg. L'incidenza di emorragia da varici è significativamente maggiore nei pazienti con maggiori valori basali di HVPG (Merkel 1992) e nei pazienti in cui l'HVPG aumenta o rimane stabilmente elevato nel tempo, mentre è minore nei pazienti in cui l'HVPG diminuisce (Voroboff 1996, Groszmann 1990, Villanueva 1996). Non è stata tuttavia identificata una correlazione lineare tra rischio di emorragia e HVPG.

La misurazione diretta della pressione intravaricosa presenta rischi maggiori e non è entrata nell'uso clinico; le misurazioni indirette si possono ottenere con diverse metodiche, molto costose e scarsamente riproducibili. La valutazione Doppler del flusso portale è stata suggerita come un indicatore del rischio di morte (Zoli 1993) e di sanguinamento (Gaiani 1991) nella cirrosi. Tuttavia, i parametri Doppler nella vena porta sono solo in parte in relazione con i valori di HVPG (Merkel 1992), per cui questa tecnica non può essere attualmente raccomandata nella pratica clinica per la valutazione prognostica.

Esito del sanguinamento

Nessun modello prognostico è stato finora sviluppato e validato per valutare l'esito del sanguinamento. Nessuna caratteristica individuale si è dimostrata inoltre in grado di predire in maniera affidabile la prognosi: i fattori che sono stati identificati come indici prognostici sfavorevoli includono sanguinamento attivo all'endoscopia e gravità del sanguinamento iniziale, un maggiore HVPG soprattutto quando questo supera i 20 mmHg, classe di Child Turcotte Pugh (prognosi peggiore nelle classi B e C), presenza di epatocarcinoma, trombosi venosa portale, infezione o insufficienza renale.

I primi 5 giorni successivi all'insorgenza del sanguinamento acuto sono ritenuti il periodo critico per il rischio di risanguinamento in fase precoce e per la mortalità (De Franchis 2003, D'Amico 2003, De Franchis 2005).

L'incidenza di risanguinamento precoce è di circa il 20% nelle prime 6 settimane; risulta massima nei primi 5 giorni successivi all'episodio acuto di sanguinamento, rimane alta nelle prime due settimane e diminuisce poi gradualmente.

Benché il sanguinamento da varici esofagee cessi spontaneamente in circa il 40% dei pazienti e nonostante i miglioramenti terapeutici degli ultimi decenni, vi è una discreta mortalità, calcolata intorno al 20 % a 6 settimane (El Serag 2000, Carbonel 2004).

Sanguinamento da varici gastroesofagee: prevenzione preprimaria

L'obiettivo della prevenzione preprimaria è quello di trattare l'ipertensione portale prima che abbia dato luogo alla formazione di varici grandi (cioè a rischio immediato di sanguinamento).

Il primo punto da esaminare è la diagnosi di ipertensione portale in fase iniziale, per la quale sono state proposte molte metodiche: l'endoscopia, l'ecografia Doppler, più recentemente la TC multislice con ricostruzione tridimensionale e la videocapsula esofagea. Il ruolo e il valore relativo delle varie tecniche deve essere stabilito, specie per le metodiche di recente introduzione (De Franchis 2005).

Esiste comune accordo sul valore del rilievo di varici esofagee o gastriche, quale elemento sufficiente per la diagnosi di ipertensione portale. Il rilievo di una circolazione collaterale all'ecodoppler è ritenuto generalmente valido per la diagnosi anche in assenza di varici; la metodica Doppler è ritenuta generalmente ad alta specificità e bassa sensibilità, specialmente in condizioni cliniche difficili. Non esiste consenso tra gli esperti su come valutare clinicamente la presenza di collaterali diverse dalle varici.

Non vi sono, al momento, trattamenti efficaci per ridurre il rischio di comparsa di varici esofagee in pazienti cirrotici senza varici. L'unico trial su questo argomento ha dimostrato infatti che il timololo non riduce la probabilità di sviluppare varici esofagee (Groszmann 2005). Pertanto, tutte le principali linee guida sull'argomento (Baveno 2007, AASLD 2007) concordano nel non raccomandare l'utilizzo dei betabloccanti nei pazienti cirrotici senza varici esofagee al fine di prevenire la loro formazione. Considerando, invece, la storia naturale delle varici, c'è un sostanziale accordo nel sottoporre tali pazienti a sorveglianza endoscopica ogni 2-3 anni, con una riduzione dell'intervallo di follow up a un anno in caso di scompenso della cirrosi.

La storia naturale delle varici a basso rischio di sanguinamento (varici di piccole dimensioni e senza segni rossi) è caratterizzata da un rischio relativo di sanguinamento a 12 mesi del 4-5% (De Franchis 2005). Una regressione spontanea delle varici si verifica in una percentuale dei casi variabile dal 4 al 16% a seconda degli studi; è possibile che la regressione sia soprattutto legata agli effetti benefici determinati dall'astensione dall'alcool o alla diminuzione dell'attività necroinfiammatoria della malattia (farmaci antivirali nelle forme virali, farmaci steroidi nelle autoimmuni). Seguendo la raccomandazione di eseguire una EGDS ogni 2 anni in questi pazienti, il rischio di sanguinamento tra 2 successive endoscopie è basso (da 3,7 a 7,7%).

Sanguinamento da varici gastroesofagee: prevenzione primaria

Per i pazienti con varici medie e grandi vi sono prove a favore della terapia con betabloccanti non selettivi (De Franchis 2005, Garcia Tsao 2007).

I pazienti con varici piccole possono ricevere betabloccanti per prevenire la crescita delle varici benché i benefici a lungo termine non siano stati ben accertati. Pazienti con varici piccole, ma che sono ad alto rischio di sanguinamento, sia per la presenza di un'epatopatia in fase avanzata (Child B e C) sia per il riscontro endoscopico di segni rossi, dovrebbero essere sottoposti a un trattamento di profilassi con betabloccanti (De Franchis 2005, Garcia Tsao 2007).

Nei pazienti che non assumono betabloccanti, la sorveglianza endoscopica dovrebbe essere effettuata ogni 2 anni e annualmente in presenza di segni di scompenso epatico (De Franchis 2002, D'Amico 2001).

Nei casi a maggior rischio di sanguinamento, i betabloccanti non selettivi si sono dimostrati efficaci nel ridurre significativamente l'incidenza del sanguinamento da varici: una metanalisi che ha confrontato betabloccanti non selettivi con placebo (11 trials in pazienti con varici di medie e grandi dimensioni) ha evidenziato una riduzione significativa del rischio di sanguinamento nei pazienti trattati con betabloccanti (D'Amico 1999), con un episodio di sanguinamento evitato per ogni 10 pazienti trattati con betabloccanti.

Anche la mortalità è più bassa in pazienti trattati con betabloccanti rispetto al gruppo di controllo, e questa differenza è statisticamente significativa (Chen 2004). La terapia profilattica dovrebbe essere continuata indefinitamente, poiché è stato dimostrato che il rischio di sanguinamento aumenta quando il trattamento con betabloccanti viene interrotto (Abraczinkas 2001).

I farmaci utilizzati come betabloccanti non selettivi sono il propranololo e il nadololo. Il propranololo è abitualmente iniziato alla dose di 20 mg 2 volte al giorno; il trattamento con nadololo invece comincia con un dosaggio di 40 mg una volta al giorno. La posologia dei betabloccanti non selettivi è aggiustata in modo tale da raggiungere la massima dose tollerata con l'obiettivo terapeutico di ridurre del 25% la frequenza cardiaca, che di fatto diventa il principale strumento di riferimento sul corretto utilizzo del farmaco.

Il ruolo della scleroterapia profilattica nella pratica clinica è rimasto indefinito dopo 21 RCT (Pagliaro 1992, Paquet 1994, Van Buren 1995), ma l'avvento della legatura endoscopica ne ha ristretto l'applicazione al trattamento solo in corso di emorragia acuta e in particolari condizioni.

La legatura endoscopica delle varici esofagee è stata valutata in alcuni RCT (Sarin 1996, Lay 1997) in confronto a nessun trattamento, evidenziando un'incidenza di sanguinamento significativamente inferiore nei pazienti trattati.

Vi sono inoltre stati molti confronti tra la legatura endoscopica e i betabloccanti (Sarin 1999, De 1999, Lui 2002, Lo 2004, Schepke M 2004, Thuluvat 2005, Jutabha 2005). Dalla metanalisi di questi studi (Grace, De Franchis 2005) si rileva che la legatura comporta una diminuzione del rischio di emorragia che sfiora la significatività statistica, mentre la mortalità non cambia. Un'altra metanalisi mostra un vantaggio che sfiora la significatività statistica (Khuroo 2005). Da notare che il rapporto costo/efficacia tra betabloccanti e legatura endoscopica non è favorevole all'uso della legatura endoscopica per la prevenzione primaria del sanguinamento da varici esofagee (Imperiale 2007). Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio randomizzato e controllato sull'efficacia del carvedilolo nella prevenzione del primo episodio emorragico dei pazienti con varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento, confrontata con quella della legatura elastica delle varici (Tripathi 2009), da cui emerge una maggiore efficacia del carvedilolo, che però non si riflette sulla mortalità complessiva.

Tuttavia, non tutti i pazienti traggono beneficio dalla terapia medica. Una percentuale di sanguinamento residua del 15-20% a 2 anni è stata registrata costantemente nei pazienti trattati. D'altra parte, più del 25% dei pazienti cirrotici presenta controindicazioni all'impiego di betabloccanti o sviluppa effetti indesiderati tali da precludere la continuazione del trattamento.

I farmaci vasodilatatori (isosorbide mononitrato, isosorbide dinitrato) si sono dimostrati efficaci nel ridurre la pressione portale soprattutto in acuto, ma meno nella terapia cronica. L'isosorbide mononitrato è il farmaco di scelta, grazie al minor grado di inattivazione epatica al primo passaggio. L'inconveniente più rilevante di tali farmaci è che possono attivare meccanismi vasoattivi di

ritenzione idrosodica. Da tenere presente che, in un RCT, la mortalità a lungo termine è risultata maggiore nei pazienti trattati con isosorbide mononitrato che nei soggetti di controllo, con significatività statistica per quanto concerne i pazienti di età superiore ai 50 anni (Garcia-Pagan 2003). Al momento non ci sono abbastanza dati univoci per raccomandare l'uso dell'associazione di betabloccanti con isosorbide mononitrato nella profilassi primaria.

Uno studio condotto in pazienti con controindicazioni all'uso di betabloccanti non ha riscontrato effetti significativi della monoterapia con isosorbide mononitrato sulla riduzione del rischio di sanguinamento (Garcia-Pagan 2001).

Monitoraggio della Terapia

La somministrazione dei farmaci betabloccanti viene effettuata con l'obiettivo di ridurre la frequenza cardiaca del 25% o di raggiungere una frequenza cardiaca di 55 battiti/minuto. Il raggiungimento di questi valori rappresenta il termine per definire adeguata la terapia, ma non costituisce la garanzia di una risposta efficace in termini di riduzione dell'HVPG e quindi del rischio di sanguinamento.

Nonostante numerosi tentativi di individuare indicatori non invasivi di efficacia della terapia, la misurazione dell'HVPG in corso di terapia cronica continua a costituire l'unico fattore predittivo valido di efficacia della terapia con betabloccanti. Peraltro, in considerazione della sua invasività, il suo uso routinario non può essere raccomandato (De Franchis 2005).

Raccomandazioni per la prevenzione primaria

- **I pazienti con varici piccole e che non hanno condizioni associate a incrementato rischio di sanguinamento possono essere trattati con betabloccanti non selettivi per prevenire la progressione delle varici e il loro sanguinamento, ma la prova di efficacia da RCT non è definitiva (grado 1B).**
- **I pazienti cirrotici con varici piccole che non hanno sanguinato, ma hanno condizioni associate a elevato rischio di emorragia (Child B/C o presenza di segni rossi) dovrebbero essere trattati con betabloccanti per la prevenzione dell'emorragia (grado 2C).**
- **Nei pazienti con varici medie e grandi che non hanno sanguinato e che non hanno condizioni associate a elevato rischio di sanguinamento (Child A e assenza di segni rossi) i betabloccanti non selettivi sono preferiti alla legatura elastica endoscopica delle varici (grado 1A).**
- **La legatura potrebbe essere offerta ai pazienti con varici medie e grandi e controindicazioni o intolleranza ai betabloccanti (grado 1A).**
- **In pazienti con varici esofagee medie e grandi che non hanno sanguinato, ma hanno un elevato rischio emorragico (Child B/C o varici associate a segni rossi all'endoscopia) sia la farmacoterapia con betabloccanti non selettivi (propranololo o nadololo) sia la legatura elastica endoscopica possono essere raccomandate per la prevenzione del primo episodio di emorragia da varici (grado 1A).**
- **Non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'associazione di betabloccanti con isosorbide mononitrato o con antialdosteronici (grado 1A).**

>>

- >>
- **L'isosorbide mononitrato in monoterapia, la sclerosi profilattica endoscopica e le terapie di derivazione non sono indicate nella pratica clinica (grado 1A).**
 - **I pazienti cirrotici devono essere sottoposti a screening endoscopico allo scopo di valutare la presenza e la caratteristica di varici esofago-gastriche e il loro rischio di sanguinamento (grado 2C).**
 - **Nei pazienti cirrotici che non hanno varici all'endoscopia, l'uso di betabloccanti non selettivi allo scopo di prevenire il loro sviluppo non può essere raccomandato (grado 3B).**
 - **Se un paziente è in trattamento con un betabloccante, il farmaco dovrebbe essere assunto alla massima dose tollerata; il follow up di sorveglianza endoscopica non è necessario.**
 - **Se un paziente è trattato con legatura endoscopica, la legatura dovrebbe essere ripetuta ogni 1-2 settimane fino al raggiungimento dello scopo terapeutico (obliterazione completa delle varici), con il primo controllo endoscopico 1-3 mesi dopo la conclusione del trattamento e poi ogni 6-12 mesi per il controllo di eventuali recidive (grado 1C).**
 - **I pazienti senza varici devono ripetere l'esame endoscopico ogni 2-3 anni (grado 4C). I pazienti con varici piccole dovrebbero invece eseguire l'endoscopia ogni 1-2 anni fino al momento in cui viene iniziata la terapia di profilassi. Se vi è l'evidenza di una epatopatia in fase di scompenso l'endoscopia dovrebbe essere effettuata in questo momento e ripetuta ogni anno. In pazienti con varici piccole che ricevono betabloccanti non vi sono le indicazioni per un follow up endoscopico.**

Trattamento dell'emorragia

Terapia endoscopica

Legatura elastica

La legatura elastica endoscopica è la terapia di scelta per il sanguinamento da varici esofagee (Lo 1995). Si effettua mediante un dispositivo situato all'estremità dell'endoscopio che aspira la varice all'interno di un cilindro; un filo di teflon fa poi scorrere un secondo cilindro con rilascio di un elastico che blocca e strozza la varice stessa, procurandone l'occlusione e la trombosi. Una metanalisi di 10 RCT ha dimostrato un beneficio lievemente superiore della legatura elastica endoscopica rispetto alla scleroterapia, nell'iniziale controllo del sanguinamento (Garcia-Pagan 2005), benché la scleroterapia resti il trattamento di riferimento nei pazienti in cui non è tecnicamente possibile effettuare la legatura (De Franchis 2005).

Scleroterapia

Una sostanza sclerosante (oleato di etanolamina o tetradecilsolfato di sodio) viene iniettata nella varice sanguinante o in prossimità di essa. Nel primo caso lo scopo è ottenere la trombosi della varice, mentre nel secondo si crea un'inflammatione seguita dalla sclerosi della varice stessa. La scleroterapia può essere usata in situazione di acuzie nel caso che la legatura sia tecnicamente difficile. In un confronto con i farmaci vasoattivi, risulta essere superiore alla

vasopressina per il controllo del sanguinamento, ma non per la recidiva di sanguinamento e per la mortalità, mentre risulta equivalente alla somatostatina, alla terlipressina e all’octreotide (D’Amico 2003).

Iniezione di collanti tissutali

Sono stati impiegati in Europa e in Asia (non negli USA, dove la FDA non ne ha a tutt’oggi approvato l’uso) il cianoacrilato o il bucrilato. L’iniezione di collanti tissutali è indicata specialmente nel trattamento delle varici gastriche.

Terapia farmacologica

Il trattamento farmacologico, associato alla terapia endoscopica, dovrebbe preferibilmente iniziare prima dell’endoscopia e può prevedere l’uso di vasopressina e analoghi, di somatostatina od octreotide e di antibiotici.

Vasopressina

La vasopressina riduce il flusso portale, il flusso nelle collaterali sistemiche e la pressione varicosa; ha effetti sistemici significativi quali aumento delle resistenze periferiche, riduzione della gittata cardiaca, della frequenza cardiaca e del flusso coronarico. E’ stato il primo farmaco vasoattivo usato nell’emorragia da varici e la sua efficacia è stata valutata in numerosi RCT (D’Amico 1999), ma dà effetti collaterali frequenti e gravi che ne hanno determinato l’abbandono. In Italia il farmaco non è in commercio.

Terlipressina

La terlipressina è un analogo sintetico della vasopressina che ha un effetto vasoconstrictore sistemico immediato, seguito da effetti emodinamici portali dovuti alla sua lenta conversione in vasopressina. Ha una più lunga attività biologica e minori effetti collaterali di questa; è efficace nel controllare l’emorragia acuta da rottura di varici ed è stata associata con una riduzione della mortalità (D’Amico 1999). Quattro trial di confronto tra terlipressina e placebo hanno riportato che l’uso del farmaco è associato a una riduzione significativa del rischio di fallimento nel controllo del sanguinamento e della mortalità (Ioannou 2001).

Altri trial che hanno confrontato la terlipressina con vasopressina o vasopressina più nitroglicerina hanno riscontrato un vantaggio non significativo nel controllo dell’emorragia rispetto all’uso di sola vasopressina e un’efficacia simile rispetto all’associazione di vasopressina e nitroglicerina (Freeman 1982, Desaint 1987, Lee 1988, Kiu 1988, D’Amico 1994).

Nei pazienti che non rispondono alla dose usuale di somatostatina, sia alte dosi di somatostatina sia la terlipressina riducono significativamente l’HVPG e incrementano la percentuale di risposte emodinamiche, ma la terlipressina presenta minori effetti collaterali (Villanueva 2005).

Tre trial non hanno rilevato differenze significative riguardo al successo del controllo dell’emorragia e alla mortalità tra terlipressina e tamponamento pneumatico con sonda di Sengstaken-Blake more (Colin 1987, Fort 1990, Blanc 1994). La terlipressina viene somministrata per via endovenosa alla dose iniziale di 2 mg ogni 4 ore, che può essere ridotta a 1 mg ogni 4 ore una volta che l’emorragia sia controllata (D’Amico 2003).

Somatostatina

La somatostatina provoca vasocostrizione splancica selettiva e riduce la pressione e il flusso portale, nonché il flusso della vena azygos, con una grande variabilità di risposta (riduzione del flusso dallo 0 al 20%). Gli effetti emodinamici sono probabilmente mediati dall'inibizione della secrezione di peptidi ad azione vasodilatatrice, quali glucagone, VIP e sostanza P. L'iniezione in bolo di somatostatina ha dimostrato effetti emodinamici superiori all'infusione continua.

In 6 studi clinici controllati randomizzati, l'efficacia della somatostatina in rapporto a placebo o trattamento è risultata incerta (D'Amico 1999).

In un singolo trial clinico randomizzato, la somatostatina ha mostrato una significativa efficacia nel controllo del sanguinamento (Burroughs 1990). Una metanalisi di tutti i trials randomizzati controllati sulla somatostatina e i suoi analoghi evidenziava una riduzione del fallimento nel controllo dei sanguinamenti acuti con una relativa riduzione di rischio del 0,77 (0,53-0,86) e una riduzione borderline nel rischio di risanguinamento (Gotzsche 2005).

Nonostante l'efficacia nel controllo del sanguinamento, la somatostatina e i suoi analoghi devono ancora dimostrare un'efficacia in termini di riduzione della mortalità.

Due metanalisi hanno evidenziato che la somatostatina è più efficace della vasopressina nel controllo immediato del sanguinamento attivo (D'Amico 1995, Imperiale 1995), ma i due farmaci sono equivalenti per il controllo definitivo; sono inoltre sovrapponibili anche per la mortalità, ma la somatostatina ha significativamente meno effetti collaterali.

Inoltre, la somatostatina è equivalente alla terlipressina, con una frequenza di effetti avversi lievemente minore (D'Amico 1999).

Un RCT che ha utilizzato alte dosi di somatostatina (750 microgrammi in bolo seguiti da 500 microgrammi/ora, in infusione continuativa per 2 giorni) ha riscontrato un miglioramento nella sopravvivenza e nella percentuale di emostasi in pazienti con sanguinamento attivo all'esame endoscopico, rispetto al trattamento con 250 microgrammi/ora (Moitinho 2001).

Altri due studi hanno confrontato la terlipressina con la somatostatina, senza rilevare differenze statisticamente significative in termini di emostasi, risanguinamento e sopravvivenza (Feu 1996, Walker 1992).

Infine, uno studio che ha confrontato somatostatina più scleroterapia e scleroterapia più placebo ha rilevato un'efficacia significativamente superiore del trattamento combinato per controllo dell'emorragia e recidive, con un rischio di complicanze simile e differenze non significative nella mortalità (Signorelli 1996, Jalan 2000).

La somatostatina viene somministrata alla dose di 250 microgrammi in bolo endovenoso seguita da infusione di 250 microgrammi/ora.

Octreotide

L'octreotide è un analogo octapeptidico sintetico della somatostatina, con un'emivita più lunga che lo rende teoricamente di impiego più facile e standardizzabile. La dose raccomandata è di 50 microgrammi in bolo endovenoso, seguita dall'infusione continua di 50 microgrammi/ora. L'efficacia dell'octreotide nel sanguinamento acuto da varici non è stata adeguatamente valutata.

Un RCT che ha confrontato octreotide e placebo in fase di pretrattamento endoscopico non ha rilevato differenze significative (Burroughs 1996). È stato dimostrato un vantaggio significativo

nella prevenzione delle recidive emorragiche con l'associazione di octreotide più legatura rispetto alla sola legatura (D'Amico 1999). Due RCT che hanno valutato la somministrazione di octreotide sottocute ogni 8 ore per la prevenzione di recidive emorragiche precoci dopo iniziale emostasi endoscopica hanno invece dimostrato vantaggi significativi dell'octreotide rispetto al placebo (Primignani 1995, D'Amico 1998).

Antibiotici

Una metanalisi ha dimostrato che l'uso di antibiotici riduce significativamente la mortalità di pazienti con sanguinamento acuto da varici in corso di epatopatia cronica (Soares-Weiser 2005). I pazienti cirrotici con sanguinamento digestivo superiore hanno un alto rischio di sviluppare gravi infezioni batteriche (peritonite batterica spontanea, altre infezioni) che sono associate con una precoce ricorrenza di emorragia e con una maggiore mortalità (Bernard 1995, Goulis 1998). Il rischio di sviluppare un'infezione è maggiore nei pazienti con epatopatia più grave (Pauwels 1996, Blaise 1994).

Gli antibiotici raccomandati sono i chinolonici norfloxacina (alla dose di 400 mg per os 2 volte al giorno) e ciprofloxacina (alla dose di 500 mg 2 volte al giorno) (Rimola 2000).

In un recente studio effettuato in pazienti con cirrosi avanzata (Child B e C) ed emorragia da varici, il ceftriaxone per via endovenosa (1 g/die) è risultato più efficace della norfloxacina per os nel prevenire le infezioni batteriche, causate prevalentemente da batteri Gram negativi, anche se non vi erano differenze significative nella mortalità fra i 2 gruppi di trattamento, benché venissero riscontrati meno episodi settici nei pazienti trattati con ceftriaxone (Fernandez 2006).

Associazione di terapia farmacologica e terapia endoscopica

La terapia combinata rappresenta la misura più razionale di trattamento di una emorragia acuta da varici. Una terapia farmacologica con scarsi effetti collaterali può essere prolungata fino a 5 giorni, che rappresenta il periodo durante il quale il rischio di sanguinamento è più alto.

Una metanalisi di 8 RCT ha rilevato che rispetto alla sola terapia endoscopica (legatura o sclerosi) la terapia combinata endoscopica e farmacologica migliora l'iniziale controllo del sanguinamento e riduce il rischio di risanguinamento nei primi 5 giorni, ma non migliora la mortalità a 5 giorni, né la mortalità a 42 giorni (Banares 2002, D'Amico 2002), mentre aumenta gli eventi avversi (D'Amico 2003).

La terapia combinata è stata confrontata con la sola terapia farmacologica solo in 2 RCT: anche in questo caso la terapia combinata migliora il controllo del sanguinamento senza modificare la mortalità (D'Amico 2002 AISF).

Recentemente, uno studio ha evidenziato la maggiore efficacia del trattamento combinato (terlipressina a basse dosi e legatura elastica delle varici) rispetto al solo trattamento farmacologico con terlipressina nella prevenzione del risanguinamento precoce, in soggetti con sanguinamento acuto da varici esofagee senza riscontro di emorragia attiva al momento dell'endoscopia (Lo 2009).

Tamponamento pneumatico (sonde di Sengstaken-Blakemore e di Linton-Nachlas)

Sei RCT hanno valutato l'efficacia del tamponamento pneumatico in corso di emorragia acu-

ta da varici (Avgerinos 1997, McKee 1992, Lo 1992), confrontandolo con differenti trattamenti farmacologici (terlipressina, octreotide e somatostatina). Gli studi hanno riscontrato che il tamponamento pneumatico non migliora la sopravvivenza ed è associato a complicazioni significative.

Il tamponamento deve essere usato solo in caso di sanguinamento massivo non controllato come provvedimento temporaneo in attesa di trattamento definitivo, per un massimo di 24 ore, preferibilmente in unità di terapia intensiva (Bosh 2003, De Franchis 2005).

Shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS)

Per TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) si intende il posizionamento per via transgiugulare di uno stent tra sistema sovraepatico-cavale e portale al fine di ridurre la pressione portale al di sotto di 12 mmHg (Sanyal 1997).

L'intervento si esegue in anestesia locale inserendo uno stent nella vena giugulare e raggiungendo attraverso l'atrio destro la vena cava inferiore e le vene sovraepatiche: si crea una fistola tra sovraepatica e un ramo intraepatico della vena porta, dove si inserisce lo stent utilizzando una guida ecografica e fluoroangiografica.

Impiegata in emergenza, la TIPS arresta sempre l'emorragia: tale valutazione è ricavata da diverse casistiche non controllate (Burroughs 1999).

Le possibili complicanze includono encefalopatia (nel 25% dei casi), posizionamento non corretto dello stent, occlusione e recidiva dell'emorragia per insufficiente riduzione della pressione portale.

La mortalità a 30 giorni è di circa il 15-25% (Henderson 2000, Rosemurgy 1996).

Questo intervento è indicato, preferibilmente mediante stent ricoperti, per pazienti con recidiva di emorragia appartenenti a ogni classe di Child-Pugh; pazienti con controindicazioni tecniche all'intervento chirurgico appartenenti alle classi di Child-Pugh A e B; pazienti con controindicazioni al trattamento endoscopico per difficoltà tecniche (Vargas 1999) e quando uno o più tentativi di terapia endoscopica hanno fallito (De Franchis 2005).

Gli effetti dell'intervento (Rosemurgy 1996) sono:

- diminuzione della pressione portale (80-100%);
- occlusione precoce dello shunt (17-20%);
- recidiva di emorragia (10-15%);
- encefalopatia (30%);
- ascite (80-90%);
- mortalità precoce entro 30 giorni (15-20%), mortalità a distanza 30-40%.

La TIPS non esclude la possibilità di un eventuale successivo trapianto di fegato.

Shunt endoscopici autoespansibili (ricoperti rimuovibili)

Terapia promettente in fase sperimentale, basata sullo stesso principio della sonda di Sengstaken-Blakemore. Lo stent, posizionato in urgenza, viene rimosso senza conseguenze dopo tempi variabili (24-48 ore) e viene quindi instaurata la terapia definitiva. E' possibile la ricognizione endoscopica anche con lo stent in posizione; il limite della metodica è rappresentato dagli elevati costi.

Derivazioni portosistemiche

Shunt portacava con protesi ad H

Consiste nella derivazione del sangue portale verso il flusso cavale, mediante l'interposizione di una protesi di calibro 8 o 10 mm tra i due vasi. Procura un'ottima decompressione portale e una sopravvivenza a 7 anni del 54%, mentre sono modeste le percentuali di ascite e di encefalopatia (Rosemurgy 1991, Collins 1998, Capussotti 2000).

Shunt spleno-renale distale selettivo (Warren)

Dà una decompressione portale ottima, una sopravvivenza a 10 anni del 55% e una complicanza in encefalopatia del 15% (Jenkins 1999).

L'attuale indicazione riguarda i pazienti a limitato rischio epatico.

Devascolarizzazione gastroesofagea (Sogiura)

Intervento controverso a causa della alta percentuale di complicanze e di recidive di sanguinamento (Selzner 2001).

Gli shunt chirurgici e gli interventi di devascolarizzazione sono stati praticamente abbandonati: è possibile che in alcuni pazienti in classe A o B di Child la chirurgia possa rappresentare una valida opzione, ma non è provato da studi controllati.

Trapianto di fegato

Questa opzione è probabilmente praticabile solo nei pazienti con sanguinamento da varici che sono già in lista d'attesa per il trapianto: non esistono (e, probabilmente, non sono fattibili) studi di confronto con la legatura elastica o con la TIPS (Jalan 2000).

Terapia di salvataggio

Nonostante un trattamento endoscopico urgente e/o l'associazione con terapia farmacologica, il sanguinamento da varici non può essere controllato o ricorre precocemente in circa il 10-20% dei pazienti.

Una HVPG >20 mmHg (misurata entro 24 ore dalla insorgenza del sanguinamento) è il principale fattore predittivo di fallimento del trattamento (Moitinho 1999).

Lo shunt chirurgico (in pazienti Child A) o la TIPS hanno dimostrato efficacia clinica come terapia di salvataggio per i pazienti che non rispondono alla terapia endoscopica o farmacologica (Sanyal 1996, Mc Cormick 1994).

Più recentemente, un piccolo studio ha suggerito che un precoce posizionamento di TIPS (entro 24 ore dall'inizio della emorragia) è associato a un significativo miglioramento della mortalità in pazienti definiti ad alto rischio (HVPG >20 mmHg) con emorragia acuta da varici (Monescillo 2004).

Il tamponamento pneumatico deve essere usato solo in caso di sanguinamento massivo non controllato come provvedimento temporaneo in attesa di trattamento definitivo, per un massimo di 24 ore, preferibilmente in unità di terapia intensiva (De Franchis 2005).

Raccomandazioni per il trattamento dell'emorragia acuta

Provvedimenti generali

- **Luogo:** ove sia possibile il monitoraggio SatO2 ed ECG, O2 terapia, ev. intubazione oro-tracheale (IOT) in caso di necessità.
- **Accessi venosi:** possibilmente 2, per agocannule da 16 G; in caso di difficoltà prevedere l'impianto del catetere venoso centrale.
- **Trasfusione:** uso di plasma expander per mantenere la stabilità emodinamica e trasfusioni di emazie concentrate o sangue intero per cercare di mantenere un valore di Hb almeno di 8 g/dL (5D) considerando anche altri fattori come patologie concomitanti, età, stato emodinamico e presenza di sanguinamento attivo (**grado 1A**).
- **Intubazione OT (o NT):** in caso di:
 - a) emorragia grave non controllata;
 - b) encefalopatia grave;
 - c) impossibilità di mantenimento della Sat O2 oltre 90%;
 - d) ab ingestis.

Riepilogo dei provvedimenti terapeutici

- Il paziente con emorragia da varici esofago-gastriche deve essere, ove l'organizzazione sanitaria lo consenta, gestito in un dipartimento di emergenza in grado di assicurare il monitoraggio delle condizioni cliniche e gli eventuali provvedimenti rianimatori che si rendano necessari.
- Il sanguinamento digestivo superiore in un paziente con (o con il sospetto di) cirrosi epatica dovrebbe essere trattato appena possibile (anche prima dell'arrivo in ospedale, **grado 1B**) con un farmaco vasoattivo (terlipressina, somatostatina e octreotide) (**grado 1A**).
- Si dovrebbe protrarre la terapia farmacologica per 5 giorni, anche se viene eseguita una terapia endoscopica (**grado 5D**).
- In tutti i pazienti dovrebbe essere iniziata una profilassi antibiotica (**grado 1A**) della durata massima di 7 giorni, preferibilmente con una cefalosporina di terza generazione (**grado 1B**): specie nei pazienti con cirrosi avanzata (ceftriaxone 1 gr ev al giorno). Possono essere usate anche norfloxacina per bocca (400 mg 2 volte al giorno) e, nei casi in cui non sia possibile somministrare il farmaco per via orale, la ciprofloxacina ev (200 mg 2 volte al giorno).
- Una volta iniziate le terapie volte a stabilizzare le condizioni emodinamiche del paziente si dovrà programmare una EGDS in urgenza, non oltre le 12 ore dall'esordio (**grado 5D**).
- Quando l'esame accerta la diagnosi di emorragia da varici deve essere effettuato un trattamento endoscopico delle varici stesse (**grado 1A**).
- La legatura elastica endoscopica dovrebbe essere preferita alla scleroterapia quando è possibile (**grado 1A**), benché la scleroterapia possa essere utile in alcuni specifici casi quando la legatura è tecnicamente difficile (**grado 1A**).
- La combinazione della terapia endoscopica e farmacologica con farmaci vasoattivi dovrebbe essere preferita alla terapia endoscopica (**grado 1A**) o farmacologica (**grado 1A**) da sola.

>>

- **Il tamponamento esofageo va riservato ai pazienti con un sanguinamento massivo non controllabile con la terapia endoscopica e medica. La durata del tamponamento non dovrebbe superare le 12-24 ore (in attesa di una terapia più definitiva: TIPS o ritrattamento endoscopico) (grado 1B).**
- **La terapia endoscopica con collanti tissutali (N-butil-cianoacrilato) è raccomandata per il sanguinamento acuto da varici gastriche (grado 1A).**
- **La TIPS è indicata nei pazienti nei quali il sanguinamento non si interrompe nonostante un trattamento combinato di terapia farmacologica ed endoscopica (grado 1C). TIPS dovrebbe essere considerata nei pazienti nei quali l'emorragia da varici del fondo non può essere controllata o in quelli che risanguinano nonostante una terapia combinata farmacologica ed endoscopica (grado 1B).**
- **Un'eventuale encefalopatia porto sistemica dovrebbe essere trattata con lattulosio/lattilolo o e/o altri farmaci (grado 5B).**
- **Dopo il fallimento della terapia combinata può essere ripetuta la terapia endoscopica (grado 2B).**

Prevenzione secondaria

Terapia farmacologica

I pazienti che sopravvivono a un episodio di emorragia acuta da varici presentano un alto rischio di risanguinamento e di morte: la percentuale media del risanguinamento in pazienti non trattati è di circa il 60% entro 1-2 anni, con una mortalità di circa il 33% (D'Amico 1999, Bosh 2003). Dopo un episodio emorragico è dunque necessario iniziare prima possibile (ma almeno 24 ore dopo il riscontro di interruzione del sanguinamento) una terapia di profilassi, con esclusione dei pazienti con trattamento iniziale in acuto con TIPS o derivazione chirurgica, che non richiedono altre misure preventive. Il trattamento farmacologico risulta efficace nel ridurre l'HPVG al di sotto di 12 mmHg nel 50% dei casi trattati. In 12 RCT di confronto con placebo, i betabloccanti riducono significativamente il rischio di risanguinamento e la mortalità in pazienti sopravvissuti a un primo episodio di emorragia da varici (D'Amico 1999, Bosh 2003). I betabloccanti non selettivi dovrebbero essere somministrati alla massima dose tollerata.

L'associazione dei betabloccanti con i nitroderivati è in grado di determinare una ulteriore riduzione dell'HPVG in alcuni pazienti: in uno studio (Gournay 2000) la terapia associata betabloccanti-nitroderivati è risultata più efficace di quella con solo betabloccante contro il risanguinamento, ma non per la sopravvivenza ed è gravata da maggiori effetti collaterali.

Confrontata con la legatura endoscopica la terapia con nadololo più isosorbide mononitrato non ha mostrato vantaggi significativi a 24 mesi in termini di recidiva di sanguinamento, sopravvivenza ed eventi indesiderati. La riduzione del rischio di recidiva emorragica e della mortalità si è riscontrata selettivamente nei pazienti che avevano avuto una diminuzione significativa dell'HPVG (>20% del valore di base) (Villanueva 2001). In uno studio (Bureau-Vinel 2002) i non responder all'associazione betabloccanti più nitrati hanno presentato una elevata percentuale di risanguinamento anche se sottoposti a legatura endoscopica.

Terapia farmacologica combinata, scleroterapia e TIPS sono risultate equivalenti in termini di sopravvivenza.

Terapia endoscopica

Scleroterapia

La scleroterapia è stata confrontata con placebo in 9 RCT, dimostrandosi efficace e associata a un miglioramento della sopravvivenza se condotta fino all'eradicazione delle varici esofagee distali (De Franchis 2000).

Tre metanalisi che hanno confrontato scleroterapia e betabloccanti hanno invece riportato risultati contrastanti: la prima non ha rilevato vantaggi in termini di recidive emorragiche e mortalità, la seconda ha riscontrato un vantaggio rispetto al rischio di sanguinamento, ma non alla mortalità, mentre la terza ha trovato un vantaggio riguardo al risanguinamento da varici, ma non da altre sedi, senza differenze nella mortalità e con maggiori eventi avversi nei soggetti trattati con scleroterapia (De Franchis 2000). La scleroterapia sembra quindi ridurre il rischio di risanguinamento, ma con maggiore incidenza di eventi avversi e senza miglioramento della sopravvivenza rispetto ai betabloccanti.

Dieci RCT hanno confrontato l'associazione di scleroterapia e betabloccanti con la sola scleroterapia; i risultati sono stati riassunti in due metanalisi (Mitchell 1982), che non hanno rilevato differenze significative fra i trattamenti nell'incidenza di risanguinamento e nella mortalità. Un singolo RCT di confronto tra scleroterapia più betabloccanti e solo betabloccanti ha riscontrato una minore incidenza di risanguinamento da varici, ma non da altre sedi, nel gruppo trattato con terapia combinata, con una mortalità simile tra i due gruppi. Nessuna differenza significativa è emersa dal confronto tra scleroterapia e terapia medica combinata (Burroughs 2001).

Legatura elastica

La legatura elastica è ritenuta attualmente il trattamento endoscopico di scelta per la prevenzione delle recidive emorragiche da varici esofagee. L'aggiunta di una scleroterapia non appare apportare vantaggi significativi al trattamento (Argonz 2000).

Due metanalisi che hanno confrontato legatura endoscopica e scleroterapia hanno trovato che la legatura elastica è associata a una minore incidenza di risanguinamento, a una minore incidenza di complicanze legate al trattamento e a un minor numero di sessioni necessarie per l'eradicazione delle varici. Una delle metanalisi ha rilevato anche un miglioramento della sopravvivenza, che non è però stato confermato dalla metanalisi successiva.

La legatura endoscopica associata a nadololo o a nadololo più sucralfato sembra più efficace della legatura da sola in termini di percentuale di risanguinamento e di ricorrenza delle varici dopo l'iniziale eradicazione, ma non in termini di sopravvivenza.

Una recente metanalisi (Karsan 2005) non ha evidenziato vantaggi significativi dell'aggiunta della scleroterapia alla legatura in termini di prevenzione del risanguinamento, mortalità, durata della terapia al fine dell'eradicazione.

Associazione terapia endoscopica e farmacologica

Due RCT dimostrano la superiorità del trattamento combinato (betabloccanti non selettivi associati alla legatura endoscopica) confrontato con la sola legatura endoscopica (Lo 2000, De la Pena

2005). La percentuale di risanguinamento era del 23 e del 14% per il gruppo nadololo in associazione a legatura endoscopica rispetto a 47 e 38% per la legatura endoscopica da sola. Questi risultati supportano l'uso della terapia di combinazione per la prevenzione del risanguinamento. La combinazione legatura endoscopica e betabloccanti non selettivi è chiaramente raccomandata in pazienti che sviluppano emorragia da varici (primo episodio o ricorrente) già sottoposti a betabloccanti o legatura endoscopica.

La terapia combinata con legatura più betabloccanti si è dimostrata la migliore nella prevenzione secondaria del risanguinamento delle varici esofagee; l'ulteriore aggiunta di isosorbide mononitrato sembra non avere alcuna utilità. Recentemente, sono stati pubblicati infatti due studi randomizzati circa l'efficacia della terapia combinata con betabloccanti non selettivi (nadololo e propranololo rispettivamente) e legatura elastica delle varici associata all'impiego di nitrati (Garcia-Pagan 2009; Kumar 2009). In entrambi gli studi la somministrazione di isosorbide mononitrato in aggiunta al betabloccante e alla legatura elastica non si è tradotta in una riduzione del rischio di recidiva emorragica e della mortalità, mentre ha determinato un significativo aumento di effetti collaterali.

Recentemente, è stata infine pubblicata una metanalisi che ha confrontato il trattamento endoscopico delle varici esofagee sanguinanti con il trattamento farmacologico o combinato in termini di prevenzione della recidiva emorragica e della mortalità (Ravipati 2009). Dall'analisi dei dati provenienti da 25 trial clinici è emerso chiaramente come la farmacoterapia da sola sia altrettanto efficace della terapia endoscopica nel ridurre il rischio di risanguinamento e la mortalità, mentre la terapia combinata risulta più efficace della sola terapia endoscopica.

Terapia derivativa

La TIPS è stata confrontata con la terapia endoscopica in 11 RCT (7 di confronto con scleroterapia, 4 di confronto con legatura elastica) con risultati accorpati in 3 metanalisi. I dati disponibili indicano che la TIPS riduce consistentemente il rischio di risanguinamento, ma è associata a un aumento dell'incidenza di encefalopatia epatica e non comporta un miglioramento della sopravvivenza (Rosemurgy 1996).

Le anastomosi porta-cava chirurgiche determinano risultati analoghi a quelli della TIPS quando messe a confronto con terapie attive.

La terapia derivativa deve essere considerata come trattamento di seconda scelta e applicata solo in caso di fallimento di precedenti trattamenti profilattici.

Non esiste alcuna indicazione al trattamento chirurgico in profilassi nel paziente cirrotico, a causa dell'alta mortalità e del rischio di encefalopatia (Grace 1992).

Sono invece candidati all'intervento chirurgico i pazienti che hanno una recidiva di sanguinamento incontrollabile dopo ripetuti tentativi di emostasi endoscopica.

Trapianto di fegato

Non esiste a oggi una codifica unanimemente accettata delle indicazioni al trapianto di fegato nel paziente cirrotico sopravvissuto a un primo episodio emorragico. Il trattamento potrebbe essere rivolto a pazienti in classe B e C di Child con un'encefalopatia grave e cronica che inficia la qualità di vita e che non è correggibile con terapia medica (De Franchis 2005, Ben-Ari 1999).

Raccomandazioni per la prevenzione secondaria

I pazienti cirrotici che hanno superato un episodio di emorragia da varici devono iniziare una terapia di profilassi del risanguinamento (**grado 1A**).

- **Pazienti non precedentemente trattati con betabloccanti**

La combinazione di betabloccanti non selettivi alla massima dose tollerata e legatura endoscopica è la migliore opzione per la profilassi secondaria del sanguinamento da varici esofagee. La legatura endoscopica dovrebbe essere ripetuta ogni 1-2 settimane sino a completa occlusione della varice, con controllo endoscopico 1-3 mesi dopo la fine del trattamento e con controlli successivi per verificare l'eventuale recidiva di varici ogni 6-12 mesi (**grado 1C**). L'aggiunta della sclerosi alla legatura non è indicata (**grado 1A**).

- **Pazienti precedentemente trattati con betabloccanti**

È indicata la legatura endoscopica (**grado 5D**) mantenendo sempre in atto il trattamento con betabloccanti non selettivi alla massima dose tollerata. L'associazione di betabloccanti e nitroderivati non modifica la sopravvivenza ed è gravata da maggiori effetti collaterali.

- **Pazienti con intolleranza o controindicazioni ai betabloccanti**

È indicata la legatura endoscopica (**grado 5D**).

- **Pazienti che falliscono il trattamento farmacologico ed endoscopico**

La TIPS è più efficace per i pazienti Child A-B (**grado 2B**).

In centri particolarmente esperti, l'emorragia recidivante in pazienti in trattamento combinato con terapia farmacologica ed endoscopica, in pazienti Child A, può essere trattata con shunt chirurgico (**grado 1A**).

Se il paziente non è candidato alla chirurgia, la TIPS è la sola opzione (**grado 5D**).

Il trapianto rappresenta un buon risultato a lungo termine nei pazienti cirrotici in classe Child B-C e dovrebbe essere considerato in caso di recidiva di sanguinamento da varici esofagee (**grado 2B**).

Nei pazienti in lista di attesa per il trapianto, quando vi è la comparsa di sanguinamento da varici, la TIPS può essere usata come terapia di ponte (**grado 4C**).

- **Pazienti che hanno sanguinato da varici gastriche isolate tipo 1 (IGV1) o varici gastroesofagee tipo 2 (GOV2)**

Sono raccomandati N-butil-cianoacrilato (**grado 1A**), TIPS (**grado 2B**) o betabloccanti non selettivi (**grado 2B**).

- **Pazienti che hanno sanguinato da varici gastroesofagee tipo 1 (GOV1)**

Possono essere trattati con N-butil-cianoacrilato, legatura endoscopica delle varici esofagee o betabloccanti non selettivi (**grado 2B**).

- **Pazienti che hanno sanguinato da una gastropatia portale ipertensiva**

Dovrebbero essere utilizzati i betabloccanti per prevenire il sanguinamento ricorrente (**grado 1A**).

- **Pazienti nei quali i betabloccanti sono controindicati o falliscono e non possono essere trattati senza ricorrere a una terapia di derivazione**

Dovrebbero essere prese in considerazione la TIPS (**grado 4C**) o lo shunt chirurgico (**grado 4C**).

Bibliografia

- Abraczinkas DR et al. Propranolol for the prevention of the first variceal hemorrhage: A lifetime commitment? *Hepatology* 2001; 34: 1096-1102.
- Abraldes JG et al. Simvastatin Lowers Portal Pressure in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 1651-1658.
- Argonz J et al. Variceal band ligation and variceal band ligation plus sclerotherapy in the prevention of recurrent variceal bleeding in cirrhotic patients: a randomized, prospective and controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 157-163.
- Armonis A et al. Hepatic venous pressure measurement: An old test as new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 1997; 25: 245-248.
- Avgerinos A et al. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997; 350: 1495-1499.
- Banares R et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002; 35: 609-15
- Bañares R al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic tratment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 305: 609-615.
- Ben-Ari Z et al. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal hemorrhage. *J Hepatol* 1999; 31: 443-450.
- Beppu K et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 1981; 27: 213-218.
- Bernard B et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: A prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1828-1834.
- Bernard B et al. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 1997; 25: 63-70.
- Bernard B et al. Antibiotic prophylaxis (AbP) for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding (GB): A meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-1661.
- Blaise M et al. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994; 20: 34-38.
- Bonanomi A et al. Endoscopia digestiva. In: Laffi G. La cirrosi epatica nella pratica clinica. Firenze: SEE 2000; 353-358.
- Bosh J et al. Current management of portal hypertension. *J Hepatology* 2003; 38: 554-568.
- Bosh J et al. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; 361: 952-954.
- Bureau C et al. «A la carte» treatment of portal hypertension: adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002; 36: 1361-1366.
- Burroughs AK et al. Randomized, double, blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1990; 99: 1388-95.
- Burroughs AK and the International Octreotide Varices Study Group. International Octreotide Varices Study Group. Double blind RCT of 5 days octreotide versus placebo, associated with sclerotherapy for trial failures. *Hepatology* 1996; 24: 737-739.
- Burroughs AK. General management of the cirrhotic patient with acute variceal bleeding. In: De Franchis R. Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus

- Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford: Blackwell Science 2001; 135-142.
- Calés P. Groupe francais de la prevention pré-primaire. Propranolol does not decrease the development of large esophageal varices in patients with cirrhosis. A controlled study.[Abstract]. *Hepatology* 1995; 22: 155A.
- Calés P et al. Prospective study of the Baveno II consensus conference criteria in bleeding cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; 32: S63.
- Calés P et al. Natural history of esophageal varices in cirrhosis (from origin to rupture). *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 12: 245-254.
- Calés P et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. *Gastroenterology* 1990; 98: 156-162.
- Capussotti L et al. Liver function and encephalopathy after partial vs side-to-side porta-caval shunt: a prospective randomized clinical trial. *Surgery* 2000; 127: 614-21.
- Carbonell N et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40: 652-659.
- Chen W et al. Betablockers reduce mortality in cirrhotic patients with oesophageal varices who had never bled (Cochrane review). *J Hepatol* 2004; 40: S67 (abstract).
- Christensen E et al. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effects of prednisone. *Gastroenterology* 1981; 81: 944-952.
- Christensen E et al. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 1981; 81: 944-952.
- Collins JC et al. Partial portacaval shunt for variceal hemorrhage. Longitudinal analysis of effectiveness. *Arch Surg* 1998; 133: 590-94.
- D'Amico G et al. Meta-analysis of trials for variceal bleeding. *Hepatology* 2002; 36: 1023-4.
- D'Amico G. and a Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612.
- D'Amico G et al. Diagnosis of portal hypertension: How and when. In: De Franchis R Portal hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Oxford: Blackwell Science 2001; 36-63.
- D'Amico G et al. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin.Liver Dis.*1999; 19: 475-505.
- D'Amico G et al. The treatment of portal hypertension. A meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 232-354.
- D'Amico G et al. Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis: a double blind, randomized pragmatic trial. *Hepatology* 1998; 28: 1206-1214.
- D'Amico G et al. Diagnosis of portal hypertension: how and when. In:De Franchie R. Portal Hypertension III. Proceedings of the third Baveno International Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Oxford: Blackwell Science, 2001: 36-64.
- D'Amico G et al. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence based approach. *Sem Liv Dis* 1999; 19: 475-505.
- D'Amico G et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 1277-1291.
- De Franchis R. Evolving consensus in Portal Hypertension Report of Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-176.

- De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-852.
- De la Pena J et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005;41:572-578.
- De Franchis R. 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.
- De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33: 846-852.
- El Serag HB et al. Improved survival after variceal hemorrhage over an 11-year period in the Department of Veterans Affairs. *Am.J. Gastroenterol* 2000; 95: 3566-3573.
- Fattovich G et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472.
- Fernandez J et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131: 1049-1056.
- Feu F et al. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. *Variceal Bleeding Study Group. Gastroenterology* 1996; 111: 1291-1299.
- Garcia-Pagan JC et al. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 526-535.
- Garcia-Pagan JC et al. Propranolol versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double blind RCT. *Hepatology* 2003; 37: 1260-1266.
- Garcia-Pagan JC et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first bleeding in patients who cannot receive beta-blockers *Gastroenterology* 2001; 121: 908-914.
- Garcia-Pagan JC, et al. Propranolol compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate for portal hypertension in cirrhosis. A randomized controlled study. *Ann Int Med* 1991; 114: 869-873.
- Garcia-Pagan JC et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive β -blockers. *Gastroenterology* 2001; 121: 908-914.
- Garcia-Tsao G et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5: 419-424.
- Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726-748.
- Gentilini P et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 66-72.
- Gotzsche PC et al. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD000193
- Goulis J et al. Bacterial infections is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27: 1207-1212.
- Gournay J et al. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31: 1239-1245.
- Grace ND. Prevention of initial variceal hemorrhage. In Groszmann RJ. *Complications of portal hypertension: esophagogastric varices and ascites. Gastroenterol Clin North Am* 1992; 149-61.

- Groszmann RJ et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990; 99: 1401-1407.
- Groszmann RJ et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36: 1361-1366.
- Henderson JM et al. Surgical shunts and TIPS for variceal decompression in the 1990s. *Surgery* 2000; 128: 540-47.
- Hou MC et al. Clinical implications of the white nipple sign and its role in the diagnosis of esophageal variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2103-2109.
- Imperiale TF et al. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1995; 109: 1289-1294.
- Jalan R et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2000; 46: S15
- Jenkins RL et al. Distal splenorenal shunt. Role, indications, and utility in the era of liver transplantation. *Arch Surg* 1999; 134: 416-20.
- Joannau G et al. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; CD002147.
- Jutabha R et al. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotic with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005; 128: 870-881.
- Kamath PS et al. Gastric mucosal responses to intrahepatic porto systemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 118: 905-911.
- Karsan HA et al. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 399-406.
- Khuroo MS et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 347-61.
- Kim T et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997; 25: 307-312.
- Kumar A et al. Addition of propranolol and Isosorbide mononitrate to endoscopic variceal ligation does not reduce variceal rebleeding incidence. *Gastroenterology* 2009; 137: 892-901.
- Lay C al. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology* 1997; 25: 1346-1350.
- Lo GH et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 333-338.
- Lo GH et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461-465.
- Lo GH et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 1995; 22: 466-471.
- Lo GH et al. Injection sclerotherapy preceded esophageal tamponade versus immediate sclerotherapy in arresting active variceal bleeding a prospective randomized trial. *Gastrointest. Endosc.* 1992; 38: 421-424.
- Lo GH et al. Low-dose terlipressin plus banding ligation versus low-dose terlipressin alone in the prevention of very early rebleeding of oesophageal varices. *Gut* 2009; 58: 1275-1280.
- Lui HF et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing

- band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002; 123: 735-744.
- McCormick PA et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting as a salvage treatment for uncontrolled variceal hemorrhage. *Br J Surg* 1994; 81: 1324-1327.
- McKee RF et al. A comparison of SMS 201-995 and oesophageal tamponade in the control of acute variceal haemorrhage. *HPB Surg* 1992; 6: 7-17.
- Merkel C et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology* 1992; 102: 973-979.
- Merkel C et al. A placebo controlled trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 476-484.
- Mitchell K et al. Endoscopy in patients with portal hypertension and upper gastrointestinal bleeding. *Variceal bleeding*. London: Pitman, 1982; 62-67.
- Moitinho E et al. Prognostic value of early measurement of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117: 626-631.
- Moitinho E et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatology* 2001; 35: 712-718.
- Moitinho E et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117: 626-631.
- Monescillo A et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004; 40: 793-801.
- Nevens F et al. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. *Hepatology* 1998; 27: 15-19.
- Orloff MJ et al. When is liver transplant indicated in cirrhosis with bleeding varices?. *Transpl Proc* 2001; 33: 1366.
- Pagliari L et al. Portal hypertension in cirrhosis: natural history. In Bosch J. *Portal hypertension. Pathophysiology and treatment*. Oxford: Blackwell Scientific, 1994: 72-92.
- Pagliari L et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized clinical trials of nonsurgical treatment. *Ann Int Med* 1992; 117: 59-70.
- Paquet KJ et al. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in high-risk cirrhotic patients selected by endoscopic and hemodynamic criteria: a randomized, single center controlled trial. *Endoscopy* 1994; 26: 734-740.
- Pawels A et al. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996; 24: 802-806.
- Primignani M et al. Sclerotherapy plus octreotide versus sclerotherapy alone in the prevention of early rebleeding from esophageal varices; a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 1995; 21: 1322-1327.
- Ravipati M et al. Pharmacotherapy plus endoscopic intervention is more effective than pharmacotherapy or endoscopy alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 70: 658-664.
- Rimola A et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000; 32: 142-153.
- Ripoll C et al. Clinical liver, pancreas, and biliary tract. *Gastroenterology* 2007; 133: 481-488.
- Robles R et al. Surgery for esophageal varix bleeding in cirrhotic patients during the era of liver transplants. *Transpl Proc* 1999; 31: 2386-87.

- Rosemurgy AS et al. Prospective Study of a prostetic H-graft Portacaval Shunt. *Am J Surg* 1991; 161: 159-64.
- Rosemurgy AS et al. A prospective trial of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunts in the treatment of bleeding varices. *Ann Surg* 1996; 224: 378-386.
- Sanyal AJ et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996; 111: 138-146.
- Sanyal AJ et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 849.
- Sarin et al. *Am. J. Gastroenterology* 1989; 84: 1244-1249.
- Sarin SK et al. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349.
- Sarin SK et al. A randomized controlled trial of endoscopic variceal band ligation for primary prophylaxis of variceal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 337-42.
- Sarin SK et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; 16: 1343-1349.
- Sarin SK et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999; 340: 988-993.
- Sarin SK et al. Follow-up of patients after variceal eradication: a comparison of patients with cirrhosis, non-cirrhotic portal fibrosis and extra hepatic obstruction. *Ann Surg* 1986; 204: 78-82.
- Schepke M et al. Ligation versus propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40: 65-72.
- Selzner M et al. Current indication of a modified Sugiura procedure in the management of variceal bleeding. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 66-73.
- Silvestein F et al. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding II clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 80-93.
- Siringo S et al. Timing of the first variceal hemorrhage in cirrhotic patients: prospective evaluation of Doppler flowmetry, endoscopy, and clinical parameters. *Hepatology* 1994; 20: 66-73.
- Siringo S et al. Prognostic significance of the white nipple sign in variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 51-55.
- Soares -Weiser K et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patient with gastrointestinal bleeding (Cochrane Review) in the Cochrane Library, Issue 4, 2005. London
- 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. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-989.
- Thuluvath PJ et al. A randomized controlled trial of beta-blockers versus endoscopic band ligation for primary prophylaxis: a large sample size is required to show a difference in bleeding rates. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 407-410.
- Triantos C et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics unable to take beta-blockers: a randomized trial of ligation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1435-1443.
- Tripathi D et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009; 50: 826-833.
- Van Buuren HR and a Multicentre Dutch Study Group. The results of two long-term randomized

- controlled trials evaluating endoscopic sclerotherapy and propranolol as prophylaxis for variceal bleeding.[Abstract] *J Hepatol* 1995; 22: S114-118.
- Vargas HE et al. Management of portal hypertension-related bleeding. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 1-22.
- Villanueva C et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1996; 334: 1624-56.
- Villanueva C et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345: 647-655.
- Vinel JP et al. Assessment of short-term prognosis after variceal bleeding in patients with alcoholic cirrhosis by early measurement of portohepatic gradient. *Hepatology* 1986; 6: 116-117.
- Vlavianos P et al. Balloon tamponade in variceal bleeding: use and misuse. *BMJ* 1989; 298: 1158-9.
- Vorobioff J et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996; 111: 701-709.
- Walker S et al. Terlipressin vs somatostatin in bleeding esophageal varices: a controlled, double-blind study. *Hepatology* 1992; 15: 1023-1030.
- Zoli M et al. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24: 1047-52.

Emorragie del tratto digestivo inferiore

Le emorragie digestive inferiori hanno la loro origine in un tratto di intestino situato distalmente al legamento di Treitz. In base alle loro caratteristiche si possono distinguere :

- sanguinamento acuto: di recente insorgenza (arbitrariamente meno di tre giorni), può essere di intensità tale da compromettere l'equilibrio emodinamico del paziente, fino a determinare anemia e necessità di emotrasfusioni. Il segno clinico caratteristico del sanguinamento acuto del tratto gastrointestinale inferiore è l'ematochezia; talvolta però il sanguinamento può presentarsi sotto forma di melena (sanguinamento dell'intestino tenue e del colon destro, con permanenza del sangue nel lume intestinale per almeno 14 ore, con conseguente degradazione batterica dell'emoglobina);
- sanguinamento cronico: si sviluppa nell'arco di più giorni, essendo di solito a carattere intermittente o continuo, ma di lieve entità. Da un punto di vista clinico può manifestarsi in modo sintomatico, con un sanguinamento visibile intermittente (ematochezia o melena), oppure solo in maniera indiretta con anemia sideropenica e/o positività al test del sangue occulto fecale.

Sanguinamento acuto del tratto gastrointestinale inferiore

Epidemiologia

I sanguinamenti acuti del tratto digestivo inferiore rappresentano circa il 20% di tutte le emorragie gastrointestinali maggiori (Davila 2005). Benché in circa l'80% dei casi cessi spontaneamente (Imdahl 2001), il sanguinamento può diventare una reale urgenza gastroenterologica, con necessità di ricovero ospedaliero e valutazione in ambiente specialistico. Si calcola che, negli Stati Uniti, questo avvenga con un'incidenza di circa 20 casi su 100.000 abitanti e con tassi di mortalità variabili tra il 2 e il 4% (Longstreth 1997, Farrell 2001).

Dopo un primo episodio di emorragia digestiva inferiore, la possibilità di recidiva non è alta, ma neppure trascurabile: 9% entro il primo mese dall'episodio acuto; 13% entro un anno, 15% entro due anni (Anthony 2004).

L'età avanzata è considerata il principale fattore di rischio di sanguinamento digestivo inferiore acuto (Zuccaro 2008): tale evento interessa quasi esclusivamente soggetti con un'età media compresa fra i 63 e i 77 anni; l'incidenza aumenta di oltre 200 volte confrontando la nona con la terza decade di vita.

L'uso di aspirina e/o FANS sembra aumentare il rischio di emorragie intestinali. Non è ancora ben chiaro se i FANS aumentino il rischio di sanguinamento diverticolare, perché sono stati riportati in letteratura dati contrastanti (Wilson 1991, Wilcox 1997). Se non aumentano il rischio di emorragie diverticolari, i FANS aumentano certamente la gravità del sanguinamento (Thiefin 2005). Gli inibitori della COX-2 sembrano meno lesivi per l'intestino dei FANS tradizionali (Laine 2006).

Eziologia

Le principali cause sono riportate nella tabella 1.

Causa	Frequenza riportata da:		
	Zuccaro 2008	Elta 2004	Davila 2005
malattia diverticolare del colon	17-40%	15-55%	40%
angiodisplasie del colon	2-30%	3-37%	11%
coliti acute (ischemica, MICI, infettive)	9-21%	6-22%	1-19%
patologia anale (emorroidi)	4-10%	0-16%	5-10%
neoplasie del colon/post-polipectomia	11-14%	3.5-30%	3-23%
sanguinamenti ileali (Crohn, angiodisplasie, diverticolo di Meckel)		2-9%	3-14%

Tabella 1. Principali cause di sanguinamento digestivo inferiore.

La malattia diverticolare del colon rappresenta la causa più frequente di sanguinamento, specialmente nei soggetti anziani (Elta 2004, Lewis 2008). Una sicura diagnosi endoscopica di emorragia da diverticolo può essere ottenuta però solo in circa il 20% dei pazienti con ematochezia e diverticolosi: presenza di sanguinamento in atto, vaso visibile non sanguinante o coagulo adeso (Jensen 2000). Nella maggior parte dei casi, poiché l'emorragia si arresta spontaneamente, la diagnosi è solo presunta, basata sull'esclusione di altre cause di sanguinamento.

Tra le coliti acute, quella di gran lunga più frequentemente in causa è la forma ischemica, responsabile fino a quasi del 20% dei sanguinamenti digestivi inferiori (Newman 2002). Molti di questi pazienti non hanno storia di cardiopatia ischemica o di altre patologie vascolari e l'ischemia del colon spesso non viene presa in considerazione (Ullery 2004).

Importanti emorragie digestive acute sono una complicanza piuttosto rara delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) e dovute più al morbo di Crohn che alla colite ulcerosa (Farmer 1991, Pardi 1999, Yoshida 2001, Veroux 2003, Kostka 2005).

Se l'emorragia digestiva inferiore si verifica in un soggetto di età inferiore ai 40 anni, va sempre ipotizzato come causa il diverticolo di Meckel (Zuccaro 1998, Rios 2006).

Nella diagnosi differenziale va tenuto presente che fino all'11% dei casi di sospetta emorragia del tratto inferiore, hanno in realtà un sanguinamento che origina dalle prime vie digestive (Jense 1988).

Gestione del paziente con sanguinamento acuto

Valutazione iniziale

I pazienti con sanguinamento acuto richiedono un'attenta valutazione medica iniziale (anamnesi personale e farmacologica, esame obiettivo, esplorazione rettale, esami ematochimici).

A volte possono essere necessarie manovre rianimatorie.

La valutazione clinica iniziale, oltre che indirizzare la terapia, possiede anche implicazioni prognostiche; fattori predittivi di emorragia grave e di esito negativo sono considerati un ematocrito iniziale uguale o inferiore a 35%, la persistenza di alterazioni emodinamiche (pressione sistolica <100 mmHg e frequenza cardiaca >100/min) un'ora dopo l'inizio della valutazione e il riscon-

tro di abbondante materiale ematico durante l'esplorazione rettale (Velayos 2008). Altri fattori indicativi di un sanguinamento massivo sono rappresentati dall'esordio con episodio sincopale, dall'uso di aspirina e dalla presenza di patologie associate (Strate 2003).

Le procedure iniziali sono le stesse utilizzate per i pazienti con emorragia digestiva superiore. Pertanto, i pazienti con sanguinamento grave, che continuano a manifestare segni di instabilità emodinamica nonostante le manovre rianimatorie iniziali, soprattutto in caso di patologie associate, devono essere trattati nelle strutture di terapia intensiva (Zuccaro 1998, Barnert 2008).

Dopo aver stabilizzato il paziente dal punto di vista emodinamico, si può passare all'identificazione della causa del sanguinamento, con l'impiego di varie metodiche diagnostiche oggi a disposizione (Manning-Dimmitt 2005).

Ruolo dell'endoscopia digestiva

Nella maggior parte dei pazienti che presentano ematochezia, il sanguinamento ha origine dal colon; di conseguenza l'esame endoscopico di prima scelta è la colonscopia. Se invece l'emorragia si presenta sotto forma di melena, l'esame da preferire sarà l'esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS). Anche un sanguinamento digestivo superiore particolarmente intenso può manifestarsi con ematochezia; ne consegue che l'ipotesi di un'origine di questa dal tratto digestivo superiore non va trascurata. In alcuni casi dubbi, può essere utile posizionare un sondino nasogastrico, anche se la validità di tale intervento non è mai stata testata in studi prospettici (Edelman 2007). Se la presenza di sangue nell'aspirato è ovviamente indice di un'emorragia superiore, la sua assenza non consente di escludere definitivamente un sanguinamento dalle prime vie digestive, per esempio da lesioni oltre il piloro o da lesioni che hanno cessato di sanguinare (Cuellar 1990, Rockey 2006). Nei pazienti con ematochezia importante, soprattutto se in condizioni emodinamiche compromesse, l'origine superiore del sanguinamento andrà quindi sospettata, anche in assenza di sangue dall'aspirato gastrico (Farrel 2005).

Come e quando eseguire la colonscopia

L'ematochezia rappresenta l'indicazione per circa il 20% delle colonscopie eseguite oggi in Italia (Grassini 2007). L'esame endoscopico, se ritenuto necessario, va eseguito quanto prima (Ohyauma 2000); negli studi pubblicati in letteratura il tempo di esecuzione varia tra le 12 e le 48 ore dalla valutazione iniziale (Forde 1981, Caos 1986, Jensen 1988, Rossini 1989, Elta 2004). I dati disponibili, anche se retrospettivi, indicano che una colonscopia precoce riduce i tempi di degenza (Richter 1995, Strate 2003, Schmulewitz 2003). Esistono, tuttavia, studi recenti che non evidenziano alcun vantaggio, in termine di durata della degenza e degli esiti clinici di una colonscopia precoce (Angtuaco 2001, Smoot 2003).

Eseguire la colonscopia quanto prima non significa effettuare l'esame in qualunque modo e condizione. Anche se non ci sono dati controllati sull'argomento, sembra opportuno eseguirlo solo dopo un'opportuna pulizia intestinale con preparazioni a base di PEG (eventualmente somministrabile anche attraverso sondino nasogastrico). La preparazione intestinale migliora la visualizzazione del viscere, facilitando nel contempo l'identificazione delle fonti di sanguinamento, con

conseguente miglioramento dell'accuratezza diagnostica e della sicurezza (riduzione del rischio di perforazione) (Eisen 2001). Mancano dati certi sui possibili effetti della preparazione intestinale in termini di riattivazione o peggioramento del sanguinamento (Zucaro 1998, Farivar 2000) e c'è quindi chi manifesta dubbi non solo sulla tollerabilità e sull'efficacia, ma anche sulla sicurezza di un preparazione urgente (Wong 2001). Alcuni endoscopisti preferiscono eseguire la colonoscopia in urgenza senza preparazione intestinale, perché il sangue ha comunque un effetto lassativo e la presenza di sangue nel lume intestinale può fornire indicazioni sulla sede dell'emorragia (Chaudhry 1998, Barnert 2008). E' quindi proponibile anche il ricorso a una colonoscopia senza preparazione intestinale, che, però, in un paziente attivamente sanguinante, dovrebbe essere eseguita soltanto da un endoscopista molto esperto per l'elevato rischio di perforazione (Farrell 2005). Soprattutto se si sospetta una malattia infiammatoria cronica intestinale, può essere prudente non eseguire la preparazione intestinale e far precedere l'esame endoscopico da una radiografia dell'addome senza mezzo di contrasto, per escludere la presenza di un megacolon; in questi pazienti l'endoscopia, eseguita da un operatore esperto e con scarsa insufflazione, è comunque ritenuta un'indagine sicura (Alemayehu 1991, Carbonnel 1994, Paoluzi 2002).

I risultati di alcuni studi risalenti agli anni ottanta (Forde 1981, Caos 1986, Jensen 1988, Rossini 1989), che hanno utilizzato la colonoscopia come metodo di valutazione di sanguinamento acuto del tratto gastrointestinale inferiore, sono riportati nella tabella 2: l'accuratezza diagnostica variava tra il 69 e l'80%. In tutte queste serie si è attuata una valutazione della regione rettale distale mediante retroversione dello strumento (alla ricerca di una fonte di sanguinamento ano-rettale) e quindi si è proceduto in senso prossimale fino a identificare la lesione sanguinante. Nella casistica più numerosa, quella torinese di Rossini e collaboratori, una colonoscopia totale è stata necessaria solo in un terzo dei pazienti (133/409), essendo la maggioranza delle lesioni situata a livello del colon sinistro.

La colonoscopia si è rivelata una procedura estremamente sicura; considerando complessivamente tutti i casi degli studi riportati: su 549 colonoscopie eseguite si è verificata solo una complicanza (perforazione di un diverticolo del colon).

Trattamento endoscopico delle fonti di sanguinamento

Per il trattamento delle emorragie digestive inferiori sono a disposizione diverse metodiche di emostasi endoscopica, le stesse già utilizzate per le emorragie digestive superiori. La terapia endoscopica include tecniche di emostasi termica (Heater Probe, coagulazione bipolare/multipolare, laser),

Cautori	Numero dei pazienti	Preparazione intestinale	Accuratezza diagnostica (%)	Lesione sanguinante più frequente
Forde 1981	25	no	80	malattia diverticolare
Caos 1986	35	sì	69	malattia diverticolare
Jensen 1988;	80	sì	74	ectasia vascolare
Rossini 1989	409	no	75	cancro ulcerato

Tabella 2. Principali studi clinici sull'utilizzo della colonoscopia nella valutazione del sanguinamento digestivo inferiore.

iniettiva (vasocostrittori e/o agenti sclerosanti) e meccanica (posizionamento di clips metalliche) (Zuccaro 1998, Binmoeller 1993, Witte 2000, Raju 2004, Davila 2005, Edelman 2007, Park 2007). Purtroppo, a differenza di quanto accade nel trattamento dei sanguinamenti superiori, abbiamo a disposizione scarsi dati controllati sull'efficacia e mancano del tutto studi comparativi sulle diverse metodiche. Ne consegue che non possono essere formulate raccomandazioni specifiche definitive su quale debba essere considerata la metodica di emostasi di prima scelta.

Un'emostasi endoscopica può essere sicuramente eseguita in caso di sanguinamento postpolipectomia, con arresto dell'emorragia in oltre il 96% dei casi (Sorbi 2000). Spesso è sufficiente riposizionare l'ansa sul peduncolo, con o senza passaggio di corrente di coagulo; in altri casi si può ricorrere all'iniezione di adrenalina, alla legatura elastica o all'uso di clip metalliche (Farrell 2005, Barnert 2008).

Nel caso di malattia diverticolare, se l'emorragia si è arrestata spontaneamente non è necessario alcun intervento endoscopico, perché, nella maggior parte dei casi, il sanguinamento non recidiva; nei pazienti con emorragia persistente o con stigmate di sanguinamento sono stati riportati buoni risultati con varie tecniche endoscopiche, però sempre in piccole casistiche (Elta 2004). La patologia diverticolare può giovare dell'emostasi endoscopica con metodiche termiche (Heater Probe e coagulazione bipolare/multipolare), iniezioni (iniezione di adrenalina) o con la combinazione di entrambe (Kim 1993, Foutch 1996, Jensen 2000, Bloomfeld 2001, Lara 2001). Anche il posizionamento di clip metalliche (Simpson 2004, Douzinas 2009) e, più recentemente, la legatura elastica (Witte 2000, Farrell 2003) hanno dimostrato efficacia per arrestare un sanguinamento di origine diverticolare. Cumulando i risultati degli studi pubblicati sulla terapia endoscopica delle emorragie diverticolari con varie metodiche, si può segnalare una bassa percentuale di recidiva del sanguinamento (9,5%) e, soprattutto, la totale assenza di complicanze (Plicos 2008). Una colonscopia urgente, con rilievo della sede del sanguinamento e conseguente trattamento endoscopico, riduce la necessità di emotrasfusioni e la durata della degenza in ospedale (Suda 2008). Per quanto concerne le ectasie vascolari, l'emostasi endoscopica è una procedura ormai universalmente accettata e accompagnata da elevati tassi di successo immediato. Sono stati impiegati metodi sia termici sia iniettivi (Santos 1988, Krevskt 1997, Foutch 1997, Olmos 2004). A causa dell'aumentato rischio di perforazione del colon destro, sono consigliati valori di potenza più bassi rispetto a quelli utilizzati per il trattamento dei sanguinamenti digestivi superiori, oppure il ricorso a iniezioni sottomucose prima del trattamento termico (Suzuki 2006).

Valutazione con metodi radiologici

Nei casi in cui la colonscopia non permette di identificare la fonte del sanguinamento intestinale e l'emorragia non si arresta spontaneamente, è necessario passare a una valutazione radiologica. I metodi radiologici comunemente impiegati sono:

- la scintigrafia con emazie marcate;
- l'angiografia.

La scintigrafia con emazie marcate è in grado di identificare emorragie con un flusso superiore a 0,1-0,4 ml/minuto e risulta positiva in circa il 45% dei pazienti, con un'accuratezza diagnostica del

78%, nell'identificare la sede del sanguinamento (Smith 1987, Zuckerman 1993, Howarth 2006). A differenza della scintigrafia, l'angiografia ha un ruolo non solo diagnostico, ma anche terapeutico; con tale metodica sono stati infatti riportati elevati tassi di controllo dell'emorragia, in percentuali variabili tra il 60 e il 100% dei casi (Zuccaro 1998, Davila 2005). Inizialmente, l'emostasi mediante angiografia era ottenuta attraverso l'iniezione intrarteriosa di sostanze vasocostrittrici come la vasopressina, ma il non trascurabile tasso di eventi avversi gravi come aritmie, ischemia miocardica, crisi ipertensive ed edema polmonare (9-21% dei casi) e l'alto tasso di recidive emorragiche (fino al 50% dei casi) hanno portato a preferire l'impiego di tecniche diverse (Sherman 1979, Greenfield 1979). Attualmente, si tende a utilizzare un'embolizzazione arteriosa selettiva o superselettiva, attraverso l'uso di vari agenti embolizzanti, con possibilità di ottenere un controllo dell'emorragia in una percentuale dei casi variabile tra il 44% e il 91%, con una minore incidenza di effetti collaterali gravi (dolore addominale, febbre, ischemia intestinale) e di recidiva emorragica (dal 7 al 33%) (Rosenkrantz 1982, Uflacker 1987, Bandi 2001, De Barros 2002, Funaki 2004). Un recente studio retrospettivo su 265 pazienti sottoposti ad angiografia per emorragia digestiva, 32 dei quali trattati con embolizzazione superselettiva, ha evidenziato l'arresto del sanguinamento nel 97% dei casi, con soltanto il 3% di complicanza ischemica (Tan 2008). Il ruolo dell'angiografia nell'arrestare il sanguinamento non è tuttavia ancora ben definito e, in linea di massima, è riservato a pazienti che dovrebbero essere candidati all'intervento chirurgico, ma che hanno un alto rischio operatorio (Rockey 2006).

La colonscopia rimane comunque l'indagine di primo livello, come dimostrato anche da un recente studio su pazienti con grave emorragia digestiva inferiore, indagati entro 24 ore con colonscopia oppure con metodiche radiologiche (scintigrafia o angiografia): l'esito clinico era infatti migliore nel sottogruppo sottoposto a endoscopia urgente, in termini di più elevato potere diagnostico, minor necessità di trasfusioni e riduzione del tempo di degenza (Strate 2005).

Ruolo della chirurgia

I pazienti con emorragia digestiva inferiore grave richiedono spesso un'assistenza multidisciplinare, con la partecipazione dell'endoscopista, del radiologo interventista e infine del chirurgo (Kroot 2004, Busch 2008). In linea generale, il ricorso alla chirurgia è necessario per i pazienti con sanguinamento continuo o ricorrente dopo il fallimento di una terapia endoscopica o radiologica, in particolare per quelli che, per mantenere stabili le condizioni emodinamiche, richiedono numerose emotrasfusioni (oltre 4-6 unità di emazie concentrate nelle 24 ore) (Davila 2005, Rocky 2006). Quindi, la chirurgia deve essere presa in considerazione:

- nei pazienti con sanguinamento massivo fin dall'esordio, in cui non sempre è possibile eseguire valutazioni diagnostiche ulteriori (colonscopia e/o angiografia);
- in caso di sanguinamento persistente e in assenza di lesioni emorragiche identificate mediante colonscopia e/o angiografia;
- in caso di fallimento della terapia emostatica.

L'intervento chirurgico si rende necessario nel 18-25% dei soggetti con emorragia digestiva inferiore grave che necessitano emotrasfusioni (Farrel 2005).

Se la sede del sanguinamento è stata localizzata preoperatoriamente, è possibile eseguire interventi mirati di resezione intestinale, con una mortalità di circa il 10% e un tasso di recidiva di circa il 5%; in mancanza di localizzazione della sede emorragica sono spesso necessari interventi più ampi, come una colectomia totale o subtotale, associati a un rischio minore di recidiva emorragica (inferiore al 2%), ma gravati da una maggiore mortalità (fino al 33% dei casi) (Milewski 1989, Bender 1991, Setya 1992, Mc Guire 1994, Garcia-Osogobio 2002).

Terapia medica

Nelle emorragie digestive ricorrenti da malformazioni vascolari (angiodisplasie) è riportato in letteratura l'utilizzo di octreotide long-acting, estrogeni e progesterone, senza tuttavia una chiara prova di efficacia terapeutica (Szilagy 2006, Scaglione 2007).

Raccomandazioni

- **FANS e aspirina possono essere associati a sanguinamento digestivo inferiore; se possibile questi farmaci dovrebbero essere sospesi o evitati in pazienti con storia di emorragia digestiva inferiore (grado C).**
- **La colonscopia è efficace sia nella diagnosi sia nel trattamento delle emorragie digestive inferiori (grado A).**
- **La colonscopia precoce è raccomandata nella valutazione di pazienti con sanguinamento digestivo inferiore grave (grado A).**
- **Varie metodiche endoscopiche di emostasi (termiche, iniettive, meccaniche) possono essere impiegate nel caso di sanguinamento da diverticolo, da ectasia vascolare o postpolipectomia (grado A).**
- **Se una fonte di sanguinamento non viene identificata dalla colonscopia, si dovrebbe considerare la possibilità di un'emorragia digestiva superiore, specialmente in pazienti con sintomi a carico delle alte vie digestive o con anemia, posizionando un sondino nasogastrico o eseguendo una endoscopia digestiva superiore (grado A).**
- **La scintigrafia con emazie marcate e l'angiografia possono essere utilizzate nel caso in cui la colonscopia risulti non diagnostica o in pazienti con sanguinamento attivo e persistente (grado A).**
- **In pazienti con emorragia digestiva inferiore massiva, se la colonscopia non riesce a definire la sede o a controllare il sanguinamento, l'embolizzazione arteriosa mediante angiografia è indicata nel tentativo di arrestare l'emorragia (grado D).**
- **La sede di sanguinamento dovrebbe essere identificata in tutti i pazienti prima di un intervento chirurgico (grado C).**
- **Nel trattamento di emorragie digestive inferiori non controllate con altre tecniche, è indicata la chirurgia con resezioni intestinali segmentarie o colectomia subtotale (grado D).**

(da Davila 2005, Palmer 2008)

Bibliografia

- Alemayehu G et al. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 187-190.
- Angtuaco TL et al. The utility of urgent colonoscopy in the evaluation of acute lower gastrointestinal tract bleeding: a 2-year experience from a single center. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1782-1785.
- Anthony T et al. Rebleeding and survival after acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 2004; 188: 485-490.
- Bandi R et al. Superselective arterial embolization for the treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1399-1405.
- Barnert J et al. Management of lower gastrointestinal tract bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 295-312.
- Bender JS et al. Morbidity and mortality following total abdominal colectomy for massive lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 1991; 57: 536-540.
- Bloomfield RS et al. Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2367-2372. Binmoeller KF et al. Endoscopic hemoclip treatment for gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 1993; 25: 167-170.
- Busch ORC et al. Therapeutic options for endoscopic haemostatic failures: the place of the surgeon and radiologist in gastrointestinal tract bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 341-354.
- Carbonnel F et al. Colonoscopy of acute colitis: a safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1550-1557.
- Caos A et al. Colonoscopy after Golytely preparation in acute rectal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 46-49.
- Chaudhry V et al. Colonoscopy: the initial test for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 1998; 64: 723-728.
- Cuellar RE et al. Gastrointestinal tract hemorrhage: the value of a nasogastric aspirate. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1381-1384.
- Davila RE et al. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 656-660.
- De Barros J et al. The changing paradigm for the treatment of colonic hemorrhage: superselective angiographic embolization. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 802-808.
- Douzinas EE et al. Endoclippping in spurting diverticular hemorrhage. *Dig Liv Dis* 2009; 41: 539.
- Edelman DA et al. Lower gastrointestinal bleeding: a review. *Surg Endosc* 2007; 21: 514-520.
- Eisen GM et al. An annotated algorithmic approach to acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 859-863.
- Elta GH. Urgent colonoscopy for acute lower-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 402-408.
- Farivar M et al. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 1609-1611.
- Farrell JJ et al. Treatment of bleeding colonic diverticula by endoscopic band ligation: an in-vivo and ex-vivo pilot study. *Endoscopy* 2003; 35: 823-829.
- Farrell JJ et al. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 377-407.

- Farrell JJ et al. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1281-1298.
- Farmer RG. Lower gastrointestinal bleeding in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: S93-100.
- Forde KA. Colonoscopy in acute rectal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 219-220.
- Foutch PG et al. Diverticular bleeding and the pigmented protuberance (sentinel clot): clinical implications, histopathological correlation and results of endoscopic intervention. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2589-2593.
- Foutch PG. Colonic angiodysplasia. *Gastroenterol* 1997; 5: 148-156.
- Funaki B. Superselective embolization of lower gastrointestinal hemorrhage: a new paradigm. *Abdom Imaging* 2004; 29: 434-438.
- Garcia-Osogobio S et al. Surgical treatment of lower digestive tract hemorrhage. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 119-124.
- Grassini M et al. Appropriateness of colonoscopy: diagnostic yield and safety in guidelines. *World J Gastroenterol* 2007; 28: 1816-1819.
- Greenfield AJ et al. Vasopressin in control of gastrointestinal hemorrhage: complications of selective intra-arterial vs systemic infusions. *Gastroenterol* 1979; 76: A1144
- Howarth DM. The role of nuclear medicine in the detection of acute gastrointestinal bleeding. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 133-146.
- Imdahl A. Genesis and pathophysiology of lower gastrointestinal bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 1-7.
- Jensen DM et al. Diagnosis and treatment of severe hematochezia: the role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterol* 1988; 95: 1569-1574.
- Jensen DN et al. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 78-82.
- Kim YI et al. Injection therapy for colonic diverticular bleeding: a case study. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 46-48.
- Kostka R et al. Massive, life-threatening bleeding in Crohn's disease. *Acta Chir Belg* 2005; 195: 168-174.
- Krevsky B. Detection and treatment of angiodysplasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7: 509-524.
- Kroot EJA et al. Management on massive lower gastrointestinal bleeding: should there be surgical intervention without initial endoscopy and radiological evidence of the source of bleeding? *Eur J Intern Med* 2004; 15: 193-197.
- Laine L et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 751-767.
- Lara LF et al. Endoscopic therapy for acute diverticular hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 492.
- Lewis M. Bleeding colonic diverticula. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1156-1158.
- Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419-424.
- Manning-Dimmitt LL et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding in adults. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1339-1346.
- Mc Guire HH. Bleeding colonic diverticula: a reappraisal of natural history and management. *Ann Surg* 1994; 220: 653-656.

- Milewski PJ et al. Massive colonic haemorrhage: the case for right hemicolectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71: 253-259.
- Newman JR et al. Lower gastrointestinal bleeding and ischemic colitis. *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 597-600.
- Ohyama T et al. Analysis of urgent colonoscopy for lower gastrointestinal tract bleeding. *Digestion* 2000; 61: 189-192.
- Olmos JA et al. Argon plasma coagulation for prevention of recurrent bleeding from GI angiodysplasias. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 881-886.
- Palmer K et al. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding: a national clinical guideline. In: Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008.
- Paoluzi P et al. La colite ulcerosa acuta: clinica, diagnosi e terapia medica. In: Bianchi Porro G et al. *IBD year book*. Busto Arsizio: Nomos, 2002.
- Pardi DS et al. Acute major gastrointestinal hemorrhage in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 153-157.
- Park WG et al. Injection therapies for nonvariceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 343-354.
- Pilichos C et al. Role of endoscopy in the management of acute diverticular bleeding. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1981-1983.
- Raju GS et al. Endoclips for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 267-279.
- Richter JM et al. Effectiveness of current technology in the diagnosis and management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 93-98.
- Rios A et al. Acute lower gastrointestinal hemorrhage originating in the small intestine. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 196-203.
- Rockey DC. Lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol* 2006; 130: 165-171.
- Rosenkrantz H et al. Postembolic colonic infarction. *Radiology* 1982; 142: 47-51.
- Rossini FP et al. Emergency colonoscopy. *World J Surg* 1989; 13: 190-192.
- Santos JC et al. Angiodysplasia of the colon: endoscopic diagnosis and treatment. *Br J Surg* 1988; 75: 256-258.
- Scaglione G et al. Long acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 935-942.
- Setya V et al. Subtotal colectomy as a last resort for unrelenting, unlocalized, lower gastrointestinal hemorrhage: experience with 12 cases. *Am Surg* 1992; 58: 295-299.
- Sherman LM et al. Selective intra-arterial vasopressin: clinical efficacy and complications. *Ann Surg* 1979; 189: 298-302.
- Schmulewitz N et al. Early colonoscopy for acute lower GI bleeding predicts shorter hospital stay: a retrospective study of experience in a single center. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 841-846.
- Simpson PW et al. Use of endoclips in the treatment of massive colonic diverticular bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 433-437.
- Smith R et al. 99mTc RBC scintigraphy: correlation of gastrointestinal bleeding rates with scintigraphic findings. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 869-874.
- Smoot RL et al. Is early colonoscopy after admission for acute diverticular bleeding needed? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1996-1999.
- Sorbi D et al. Postpolypectomy lower GI bleeding: descriptive analysis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 690-696.

- Strate LL et al. Early predictors of severity in acute lower intestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2003; 163: 838-843.
- Strate LL et al. Timing of colonoscopy: impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 317-322.
- Strate LL et al. Predictors of utilization of early colonoscopy vs radiography for severe lower intestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 46-52.
- Suda H et al. Evaluation of the efficiency of urgent colonoscopy to treat bleeding from a colorectal diverticulum. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: AB321.
- Suzuki N et al. A novel method of treating colonic angiodysplasia. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 424-427.
- Szilagy A et al. Pharmacological therapy of vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 171-178.
- Tan KK et al. Superselective embolization for lower gastrointestinal hemorrhage: an institutional review over 7 years. *World J Surg* 2008; 32: 2707-2715.
- Thiefin G et al. Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 286-294.
- Uflacker R. Transcatheter embolization for treatment of acute lower gastrointestinal bleeding. *Acta Radiol* 1987; 28: 425-430.
- Ullery BS et al. Colonic ischemia: an under-recognized cause of lower gastrointestinal bleeding. *J Emer Med* 2004; 27: 1-5.
- Velayos FS et al. Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 485-490.
- Veroux M et al. Severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. *Ann Ital Chir* 2003; 74: 213-215.
- Wilcox CM et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 990-997.
- Wilson RG et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and complicated diverticular disease: a case-control study. *Br J Surg* 1991; 78: 1148.
- Witte JT. Band ligation for colonic bleeding: modification of multiband ligating devices for use with a colonoscope. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 762-765.
- Witte JT et al. Endoscopic band ligation of colonic bleeding. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 117-119.
- Wong JLH et al. Urgent colonoscopy in lower gastrointestinal bleeding. *Gut* 2001; 48: 155-156.
- Yoshida Y et al. Endoscopic treatment of massive lower GI hemorrhage in two patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 779-781.
- Zuccaro G Jr. Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. American College of Gastroenterology: practice parameters committee. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1202-1208.
- Zuccaro G. Epidemiology of lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 225-232.
- Zuckerman DA et al. Massive hemorrhage in the lower gastrointestinal tracts in adults: diagnostic imaging and intervention. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 703-711.

Sanguinamento oscuro e occulto: percorso diagnostico

In base alla modalità di presentazione clinica si riconoscono diversi tipi di sanguinamento gastrointestinale:

- sanguinamento visibile: si manifesta come sangue rosso vivo o nerastro nel vomito o nelle feci;
- sanguinamento occulto: si presenta con un test del sangue occulto fecale (FOBT) positivo con associata o meno anemia sideropenia;
- sanguinamento oscuro: qualsiasi sanguinamento, visibile od occulto, intermittente o persistente, di qualsiasi tratto del tubo digerente, la cui origine rimane sconosciuta dopo l'esecuzione di approfondimento endoscopico, mediante colonscopia e gastroscopia, e dopo valutazione radiologica convenzionale del piccolo intestino (Rx clisma del tenue, entero-TC, entero-RM).

La parte iniziale del percorso diagnostico delle emorragie digestive occulte e oscure è comune alle due forme. Un corretto approccio non può prescindere dalla valutazione complessiva del paziente: l'età, il sesso, l'entità del sanguinamento o la gravità dell'anemia, le patologie associate, i sintomi di accompagnamento, la presenza di segni o sintomi di allarme come l'ipo/anoressia e il calo ponderale, sono elementi fondamentali non solo per la ricerca della sede e della causa del sanguinamento, ma anche per definire il grado di urgenza e l'estensione di un iter diagnostico appropriato. L'anamnesi può rivelare il consumo di farmaci potenzialmente gastrolesivi come aspirina, altri FANS, alendronato o anticoagulanti. Una storia familiare di perdita ematica gastrointestinale può far sospettare una teleangectasia ereditaria emorragica, in cui i pazienti possono presentare anche tipiche angioectasie degli arti superiori, delle labbra e del cavo orale.

Sanguinamento occulto

Le cause di sanguinamento occulto sono elencate nella tabella 1.

Lesioni del tratto gastrointestinale superiore	Lesioni del tratto gastrointestinale inferiore
esofagite	polipi
malattia ulcerosa	cancro
erosioni gastroduodenali	angiodisplasia
angiodisplasia	ulcere del colon
gastropatia ipertensiva	colite ulcerosa
cancro	malattia di Crohn
polipi	parassitosi
malattia celiaca	malattia diverticolare
malattia di Crohn	emorroidi
linfoma gastrico	
GAVE (Gastric Antral Vascular Ectasia)	

Tabella 1. Eziologia del sanguinamento occulto.

Molte delle lesioni riportate nella tabella possono esordire sia come anemia sideropenica sia con la sola positività del test per il sangue occulto fecale; le due modalità di presentazione costituiscono in realtà un continuum dello stesso spettro clinico. In altre parole, il sangue occulto fecale potrebbe essere la manifestazione clinica di un sanguinamento gastrointestinale che può esitare in una anemia sideropenica.

La ricerca del sangue occulto nelle feci dovrebbe essere utilizzata solo all'interno di programmi di screening del cancro del colon retto. Nel caso il test risulti positivo, ma non siano presenti anemia sideropenica o sintomi attribuibili a patologie dell'apparato digerente, l'iter diagnostico dovrebbe esaurirsi solo con l'esecuzione di una colonscopia.

Nel caso in cui la positività del sangue occulto si accompagni ad anemia sideropenica o a sintomi relativi all'apparato digerente, l'iter diagnostico comprenderà anche l'esecuzione di una endoscopia digestiva superiore e in seconda battuta lo studio radiologico convenzionale del tenue. Nel caso che tutti i suddetti esami strumentali risultino negativi, si procederà come per il sanguinamento oscuro (AGA 2000).

Una condizione particolare e non infrequente è il riscontro di anemia sideropenica nelle donne in età premenopausale. L'esecuzione di una esofagogastroduodenoscopia (EGDS) e di una colonscopia a donne in età fertile con diagnosi di anemia sideropenica ha rivelato la presenza di lesioni tumorali del tratto digestivo superiore e inferiore nello 0-6,5% dei casi nei diversi studi, ma gli studi con più alta detection rate sono stati criticati come non rappresentativi (Green 2003) e le lesioni neoplastiche, seppur possibili, sono da considerarsi rare (Goddard 2005).

Per contro, la malattia celiaca è stata riscontrata nel 4% dei casi, per cui tutte le donne in età premenopausale con anemia sideropenica dovrebbero essere sottoposte a screening per la celiachia. Nelle donne in età fertile con anemia sideropenica, il maggiore fattore predittivo di patologia è rappresentato dall'età e l'approfondimento diagnostico è raccomandato per le donne con età superiore a 50 anni; al di sotto dei 50 anni l'approfondimento endoscopico deve essere considerato in presenza di sintomi riferibili all'apparato digerente, di significativa familiarità di primo grado per cancro colo-rettale (un parente di primo grado con età <45 anni oppure due parenti di primo grado), o di persistenza dell'anemia in seguito alla correzione delle cause potenziali (per esempio menorragia, scarso introito di ferro con la dieta) (Dunlop 2002).

Raccomandazioni

- **La ricerca del sangue occulto fecale dovrebbe essere utilizzata solo all'interno di programmi di screening del cancro del colon retto (grado B).**
- **In caso di positività al FOBT deve essere eseguita la colonscopia (grado A).**
- **In caso di positività al FOBT con colonscopia negativa non è necessario eseguire ulteriori accertamenti diagnostici se non sono presenti sintomi relativi all'apparato digerente o anemia sideropenica (grado B).**
- **In caso di positività al FOBT con colonscopia negativa, ma in presenza di sintomi relativi all'apparato digerente o di anemia sideropenica, è necessario completare l'iter diagnostico con EGDS ed eventualmente con lo studio del piccolo intestino (grado B).**

- **Per le donne in età fertile con anemia sideropenica, l'approfondimento endoscopico deve essere considerato in caso di età superiore ai 50 anni, in presenza di significativa familiarità di primo grado per cancro colo-rettale, in caso di sintomi relativi all'apparato digerente, in caso di persistenza dell'anemia dopo la correzione delle presunte cause sottostanti (grado B).**

Sanguinamento oscuro

Le più frequenti cause di sanguinamento oscuro sono le lesioni sanguinanti di esofago, stomaco e colon che sono sfuggite a un primo esame endoscopico o le lesioni del piccolo intestino che risultano difficili da visualizzare con l'endoscopia convenzionale o con tecniche radiologiche.

L'esame dell'ileo terminale durante una colonscopia deve essere incluso nella valutazione del paziente con sanguinamento oscuro, specialmente nei casi in cui la mancanza di altre prove suggeriscono che la sede del sanguinamento possa trovarsi a tale livello.

Le lesioni che più spesso sfuggono a un primo esame endoscopico del tratto digestivo superiore sono le erosioni di Cameron all'interno di grosse ernie iatali (Zaman 1998), le varici del fondo gastrico (Mullan 1990), le angioectasie, le lesioni di Dieulafoy e le ectasie antrali (GAVE) (Burak 2001). Le lesioni che più frequentemente sfuggono a un primo esame colonscopico sono le angioectasie e le neoplasie (Leighton 2003).

Le cause di sanguinamento del piccolo intestino (5% di tutti i sanguinamenti oscuri) sono in parte dipendenti dall'età del soggetto. Nei soggetti più giovani sono più frequenti piccoli tumori, diverticolo di Meckel, lesioni di Dieulafoy e malattia di Crohn, mentre nei pazienti più anziani è più frequente il sanguinamento da lesioni vascolari (oltre il 40% del totale) o secondarie all'uso di FANS. Cause meno frequenti che danno origine a sanguinamenti a partenza dalla C duodenale sono neoplasia, emobilia ed emosucco pancreatico (AGA 2007) (tabella 2).

Lesioni sfuggite a una prima endoscopia	Lesioni del piccolo intestino
superiori erosioni di Cameron varici del fondo gastrico ulcera peptica angiodisplasie lesioni di Dieulafoy Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE)	<40 anni tumori diverticolo di Meckel lesioni di Dieulafoy malattia di Crohn celiachia malattia diverticolare
inferiori angiodisplasie tumori	>40 anni angiodisplasie enteropatia da FANS celiachia
	non comuni emobilia emosucco pancreatico fistola aorto-enterica

Tabella 2. Eziologia del sanguinamento oscuro.

La valutazione del paziente con sanguinamento oscuro dipende dall'entità del sanguinamento e dall'età del paziente.

I pazienti con sanguinamento occulto e anemia sideropenica, con EGDS, colonscopia e studio radiologico convenzionale del piccolo intestino (Rx clisma del tenue o entero-TC o entero-RMN) negativi, richiedono una valutazione completa, che include l'uso di capsula endoscopica, per identificare la sede del tratto gastroenterico causa della perdita ematica. La registrazione effettuata deve essere valutata nella sua interezza, perché a volte la videocapsula si è dimostrata in grado di evidenziare fonti di sanguinamento gastrico o colico sfuggite alle indagini endoscopiche precedentemente eseguite. La causa più frequente di sanguinamento oscuro in questo gruppo è l'angiodisplasia, responsabile da sola di circa l'80% dei casi (Kitiyakara 2005).

Potrebbe essere il caso di essere più aggressivi nella diagnostica del sanguinamento nei pazienti più giovani, poiché piccoli tumori intestinali possono essere causa di sanguinamento oscuro in soggetti al di sotto dei 50 anni. Una diagnosi precoce di piccoli tumori intestinali può essere ottenuta mediante la capsula endoscopica, che però può non rilevare lesioni piccole del tenue; in questi pazienti dovrebbe quindi essere raccomandato un follow up stretto, con eventuale ripetizione dell'esame se persiste il sanguinamento.

Nei pazienti con sanguinamento oscuro, sia occulto con associata anemia sia manifesto con melena o enterorragia, potrebbe valere la pena di eseguire un secondo esame endoscopico del tratto gastrointestinale superiore e/o inferiore. La ripetizione di EGDS e colonscopia potrebbe essere utile se esiste un forte sospetto che sia sfuggita una qualche lesione. In particolare, una seconda EGDS potrebbe essere indicata in pazienti che hanno presentato un'ematemesi o in quelli che fanno uso di FANS. Potrebbero migliorare la possibilità diagnostica del sanguinamento oscuro:

- l'uso di un endoscopio cap-fitted per esaminare le aree cieche e migliorare la visione endoscopica (per esempio la parete posteriore del bulbo);
- l'effettuazione di biopsie random nel digiuno nel sospetto di una malattia celiaca (Yap 2001);
- l'iniezione di naloxone per evidenziare aree angioectasiche non visibili (Brandt 1999);
- l'uso di un endoscopio a visione laterale per esaminare l'ampolla in pazienti in cui vi è un sospetto di patologia pancreatico-biliare;
- l'utilizzo di un enteroscopio per esaminare con maggiore attenzione la C duodenale, se necessario, dopo iniezione di glucagone.

Nei pazienti con storia di rottura di aneurisma dell'aorta addominale deve essere sospettata la presenza di una fistola aorto-enterica e deve essere valutato endoscopicamente il duodeno, in particolar modo la terza porzione duodenale, utilizzando un colonscopio pediatrico o mediante enteroscopia (AGA 2007).

Sebbene l'esecuzione di una seconda colonscopia identifichi la causa del sanguinamento solo nel 6% dei casi, essa deve essere presa in considerazione quando sia presente sospetto clinico per cancro colo-rettale in particolar modo nei pazienti anziani (Leaper 2004).

Una volta accertata la negatività dell'esame endoscopico standard del tratto superiore e inferiore, si deve assumere che la fonte del sanguinamento gastrointestinale sia a livello del piccolo intestino e si dovrà pertanto procedere allo studio di esso.

Metodiche diagnostiche per lo studio del piccolo intestino

I pazienti con sanguinamento oscuro, occulto o evidente, quindi con EGDS, colonscopia e studio radiologico convenzionale dell'intestino tenue negativi, necessitano di ulteriori esami di approfondimento diagnostico.

Lo studio del piccolo intestino si avvale di metodiche radiologiche, endoscopiche e chirurgiche (tabella 3).

Capsula endoscopica

La capsula endoscopica può confermare la sede del sanguinamento e provvedere anche a una presuntiva localizzazione ed è al momento considerata la metodica diagnostica gold standard nella gestione del sanguinamento oscuro (AGA 2007), quando non sia presente ostruzione intestinale. La capsula endoscopica, recentemente introdotta nella diagnostica delle malattie del tenue, sfrutta un sistema di rilevamento delle immagini contenuto in una capsula delle dimensioni di 11x27 mm. Le immagini raccolte sono trasmesse a un sensore applicato sulla superficie corporea del soggetto da esaminare e da qui inviate a un registratore che viene posizionato alla cintura del paziente. Tutte le immagini sono analizzate da un software che le elabora e le rende visibili attraverso un computer. La capsula viene introdotta tramite deglutizione e, sfruttando la peristalsi, progredisce lungo tutto l'intestino. In questo modo è possibile studiare con estrema facilità l'intera superficie dell'intestino tenue, senza procurare disagio al paziente che, durante la procedura, può eseguire le normali attività di tutti i giorni: quest'ultimo è il maggior vantaggio della capsula endoscopica rispetto ad altre procedure.

Nell'80% degli esami è possibile valutare interamente il piccolo intestino e la completa visione è documentata dal raggiungimento del colon. La sensibilità dell'indagine è elevata e si possono ottenere delle buone immagini. Le complicanze sono veramente rare; sono segnalati sporadici casi di aspirazione della capsula, ritenzione all'interno del diverticolo di Zenker, perforazione intestinale e occlusione intestinale (Tabib 2004, Ford 2005, Fry 2005, Gonzales 2005). Non è possibile, ovviamente, effettuare alcun intervento terapeutico, per cui l'utilità della capsula è solo diagnostica.

Numerosi studi hanno dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica della videocapsula nel visualizzare le lesioni del piccolo intestino sia rispetto alla push-enteroscopia (Saurin 2003, Mylo-

Radiologiche Rx clisma del tenue entero-TC Multi Detector Computed Tomography (MDCT) entero-RMN scintigrafia con emazie marcate angiografia scintigrafia con Tc99 per diverticolo di Meckel	Endoscopiche capsula endoscopica push enteroscopia enteroscopia a doppio pallone enteroscopia a singolo pallone enteroscopia a spirale enteroscopia intraoperatoria
	Chirurgiche laparotomia esplorativa con o senza enteroscopia intraoperatoria

Tabella 3. Metodiche diagnostiche per lo studio del piccolo intestino.

naki 2003, Romelaer 2004) che alla enteroscopia con doppio pallone, riuscendo a visualizzare complessivamente la fonte del sanguinamento in circa il 70% dei casi. La maggiore sensibilità rispetto alla enteroscopia con doppio pallone è dovuta alla capacità di studiare tutto il piccolo intestino, ma probabilmente anche a falsi positivi che non vengono confermati dalla enteroscopia, inclusi red spots aspecifici. La concordanza tra le due tecniche varia dal 61% al 74% (Hadithi 2006, Mehdizadeh 2006, Nakamura 2006). Il trial multicentrico condotto da Mehdizadeh e collaboratori riporta una concordanza tra le due tecniche del 74% per le angiodisplasie, del 94% per le ulcerazioni, del 94% per i polipi mucosi e sottomucosi e del 96% per i tumori di grandi dimensioni.

In uno studio condotto su 100 pazienti con sanguinamento oscuro e follow up di un anno, in termini di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo la videocapsula ha riportato rispettivamente valori del 89%, 95%, 97% e 83% (Pennazio 2004).

Push enteroscopia

Se la sede del sanguinamento è localizzata a livello del tenue prossimale e non c'è evidenza di una massa, la push enteroscopia potrebbe essere in grado di visualizzarla e cauterizzarla.

I primi studi di push enteroscopia utilizzavano colonscopi per esaminare il piccolo intestino prossimale. La disponibilità di nuovi strumenti appositamente costruiti per lo studio del tenue ha permesso una migliore valutazione dei sanguinamenti oscuri. Per identificare con precisione il punto di intestino tenue raggiunto dell'endoscopio la fluoroscopia e la radiografia intestinale sono state ugualmente utilizzate, ma il loro uso non è routinario. Molti autori preferiscono usare un overtube per facilitare la progressione dello strumento, ma non è stato dimostrato nessun impatto sulla resa diagnostica (Benz 2001, Taylo 2001).

Studi sull'efficacia della push enteroscopia in soggetti con sanguinamento oscuro riportano un'accuratezza diagnostica variabile tra il 3% e il 78% (Hayat 200, Saurin 2003, Mylonaki 2003, Romelaer 2004); le angioectasie rappresentano le lesioni più frequenti, riscontrate nel 7-60% degli esami. In uno studio, la capacità diagnostica appare simile sia per i sanguinamenti oscuri visibili sia per quelli occulti (rispettivamente 72% e 69%) (Wilmer 1996), ma altri studi non sembrano confermare tale concordanza. La procedura sembra sicura, con un basso tasso di complicanze, alcune delle quali legate all'overtube. Le maggiori complicanze riportate sono costituite da dolore addominale, pancreatite acuta, lesione di Mallory-Weiss con sanguinamento richiedente cauterizzazione e lesioni faringo-esofagee.

Enteroscopia con doppio pallone

Una metodica innovativa per lo studio del piccolo intestino è l'enteroscopia con la tecnica del doppio pallone o push-pull enteroscopia, introdotta nella pratica clinica nel 2001. È simile a una normale endoscopia, ma con uno strumento più lungo (circa 2 metri, con un diametro di circa 8,5 mm) e un overtube (un cilindro cavo di plastica flessibile lungo 1,45 metri e con un diametro di 12,2 mm) in cui si fa scorrere l'endoscopio. Su entrambi è inserito a livello terminale un dispositivo insufflabile che, una volta gonfiato, si ancora alla mucosa intestinale, agevolando l'avanzamento dell'endoscopio. Con il doppio approccio orale e anale, l'enteroscopia con doppio pallone permette di esplorare l'intestino per tutta la sua lunghezza. Nella casistica riportata da

Yamamoto e collaboratori è stata ottenuta una percentuale di successo (completa esplorazione dell'intestino) dell'86% (Yamamoto 2009); in studi successivi la completa esplorazione del piccolo intestino viene riportata in meno del 50% (May 2005, Mehdizadeh 2006) dei casi, ma questa differenza significativa è spiegabile dal successo diagnostico dell'approccio orale. Infatti, poiché la maggior parte delle lesioni è localizzata a livello prossimale del piccolo intestino e l'approccio retrogrado è tecnicamente più difficoltoso a causa della minore rigidità dell'enteroscopio (il tasso di insuccesso dell'approccio anale e dell'incannulazione della valvola ileo-ciecale varia dal 5% al 30%) (Di Caro 2005), è preferibile iniziare la procedura per via anterograda, a meno che altre metodiche di imaging non suggeriscano una lesione nell'ileo.

Se lo studio anterogrado è stato eseguito con successo, non è, solitamente, necessario completare lo studio del tenue con l'approccio retrogrado.

L'enteroscopia con doppio pallone è generalmente eseguita in narcosi e richiede tempi di esecuzione decisamente lunghi (anche più di 3 ore); a quasi parità di accuratezza diagnostica con la capsula endoscopica (65%), consente di effettuare interventi terapeutici.

I tassi di successo riportati vanno dal 55 al 77% (Yamamoto 2004, May 2005, Di Caro 2005, Shinozaki 2010).

Sono ancora pochi, però, i dati sul follow up dopo il trattamento delle angioectasie.

La concordanza delle due tecniche sembra essere maggiore per quanto riguarda le lesioni infiammatorie e vascolari che per i polipi e le neoplasie, per le quali sembra avere una maggiore accuratezza diagnostica l'enteroscopia con doppio pallone (Marmo 2009).

Questa procedura è sicura: non sono riportati casi di morte e le complicanze sono infrequenti (casi isolati di pancreatite acuta di grado lieve e perforazione intestinale nello 0,3% dei casi) (Yamamoto 2004, Mehdizadeh 2006).

Enteroscopia assistita da dispositivi esterni

Recentemente sono state introdotte nella pratica clinica due nuove metodiche enteroscopiche: l'enteroscopia a singolo pallone e l'enteroscopia a spirale.

L'**enteroscopia a singolo pallone** si avvale di un overtube flessibile in silicone, lungo circa 140 cm, al cui vertice è sistemato un pallone gonfiabile, anch'esso in silicone. L'endoscopio, lungo circa 200 cm e con diametro esterno di 9,2 mm, non è invece dotato di un proprio pallone. La tecnica dell'enteroscopia a singolo pallone è simile a quella del doppio pallone: si fa avanzare l'endoscopio al massimo, senza causare loop, facendone poi deflettere l'estremità a formare una U rovesciata; si fa quindi avanzare l'overtube fino a raggiungere la punta dell'enteroscopio e si ancora alla parete intestinale gonfiando il pallone. A questo punto si retrae lo strumento in modo da raddrizzarlo e visualizzare il lume intestinale e, con il viscere immobilizzato dal pallone gonfiato, si inizia nuovamente ad avanzare lungo il tenue, dando così inizio a una nuova serie di movimenti. Questa tecnica, che può essere utilizzata sia per via anterograda che per via retrograda, risulta più celere rispetto a quella a doppio pallone: nelle prime serie di osservazioni, pubblicate da Tsujikawa e collaboratori nel 2008, il tempo medio di esecuzione era di 62,8 minuti per l'approccio orale e di 70,4 minuti per l'approccio anale (Tsujikawa 2008). Il tasso di enteroscopie complete con visualizzazione dell'intero tenue era però solo del 25% (6 casi su 24). A causa dell'introduzione recente nella pratica clinica sono disponibili pochi dati sull'efficacia dell'enteroscopia a singolo

pallone. Comunque, i dati disponibili indicano una resa diagnostica complessiva variabile tra il 40 e il 65%, mentre la percentuale di individuazione di una fonte di sanguinamento può arrivare fino al 77% (Ramchandani 2009). Nel complesso, l'enteroscopia a singolo pallone sembra dare risultati comparabili a quella a doppio pallone, con tempi di esecuzione leggermente minori e con un numero di complicanze più basso (finora non sono stati riportati casi di pancreatite acuta post-procedura) (Bennie 2009).

L'**enteroscopia a spirale** costituisce l'ultimo ritrovato nel campo della diagnostica dell'intestino tenue. La procedura, che si avvale di un overtube della lunghezza di 118 cm con all'estremità una porzione a spirale lunga 21 cm, è stata descritta per la prima volta da Akerman e collaboratori nel 2008 su 75 pazienti (Akerman 2008). L'overtube può essere bloccato sul sottostante enteroscopio, lungo 200 cm, divenendo un unico strumento, ma può facilmente essere sganciato dall'endoscopio stesso riacquistando una propria mobilità. Solitamente, sono necessari due operatori per eseguire questo tipo di endoscopia, che utilizza il movimento di rotazione della spirale per ottenere una spinta propulsiva in avanti. Infatti, una volta raggiunto il legamento di Treitz, l'endoscopio, bloccato sull'overtube avanza grazie a movimenti circolari dell'overtube stesso; quando si è raggiunto il limite di avanzamento massimo, si sgancia l'endoscopio dall'overtube e lo si ritira lentamente mentre l'overtube viene fatto avanzare con movimenti circolari, in modo da incanulare e rettilineizzare i tratti più distali dell'intestino. Quindi si fa nuovamente avanzare lo strumento entro l'overtube e iniziare così un nuovo ciclo di movimenti. Con questa metodica si riesce di solito a visualizzare circa 240-250 cm di tenue oltre il legamento di Treitz, con tempi di procedura variabili tra i 16 e i 30 minuti, nettamente inferiori rispetto a quelli dell'enteroscopia a pallone. Pur mancando studi randomizzati comparativi, la resa diagnostica dell'enteroscopia a spirale sembra essere paragonabile a quella dell'enteroscopia a doppio pallone: uno studio retrospettivo di confronto del 2008 ha evidenziato un'accuratezza diagnostica del 70% per l'enteroscopia a doppio pallone e del 65% per quella a spirale (Schembre 2009). L'enteroscopia a spirale si è anche dimostrata estremamente sicura: in una review di 1.750 pazienti sottoposti alla procedura si sono verificati solo 6 casi (0,34%) di perforazione intestinale, mentre non si è avuto nessun caso di pancreatite, emorragia o ischemia intestinale (Akerman 2009).

Enteroscopia intraoperatoria

L'enteroscopia intraoperatoria (IOE) viene riservata alla valutazione di sanguinamenti tanto importanti da richiedere emotrasfusioni, non adeguatamente localizzati con le altre metodiche. L'endoscopio può essere introdotto nel tubo digerente per via orale, transnasale (usando una sonda da enteroscopia), rettale o attraverso una enterotomia. Una volta introdotto, la progressione dell'endoscopio viene facilitata dal chirurgo che, manualmente, fa scorrere sopra di esso l'intestino tenue che può essere valutato fino all'ultima ansa in circa il 90% dei casi (Zaman 1999). La valutazione del tenue deve essere effettuata durante la progressione dello strumento, in quanto la manipolazione chirurgica può creare lesioni iatrogene che possono essere scambiate per l'origine del sanguinamento. L'osservazione del tenue viene effettuata sia dall'endoscopista (dall'interno) sia dal chirurgo, che, tramite la transilluminazione, osserva la sierosa del viscere. La IOE, in caso di sanguinamento oscuro, può identificare la fonte di emorragia nel 58-88% dei casi (Lopez 1996, Zaman 1999, Douard 2000). Purtroppo, il riscontro di una lesione non sempre si accompagna alla cessa-

zione del sanguinamento; sono riportati infatti tassi di recidiva del sanguinamento dal 12,5 al 60%, questo perché le lesioni possono essere non identificate, probabilmente per una limitata visibilità (correlata al sanguinamento) e alla stessa natura “evanescente” delle angiodisplasie. Il rischio di complicanze, che includono lacerazioni della mucosa, ematomi intramurali, perforazioni, ematomi mesenterici, sindrome di Ogilvie e ischemia intestinale, va dallo 0 al 52% e viene riportato un tasso di mortalità del 17% (Zaman 1999). Per tali motivi, la IOE deve essere considerata l’ultima opzione, nei casi in cui l’enteroscopia tradizionale non è stata eseguita con successo.

Le indagini radiologiche

Sia la scintigrafia con emazie marcate sia l’angiografia rivestono un ruolo marginale nella diagnosi del sanguinamento oscuro gastrointestinale, specialmente dopo l’avvento delle nuove tecniche endoscopiche e della MDCT (Multi Detector Computed Tomography).

Il potere diagnostico della scintigrafia è legato all’intensità del sanguinamento, potendo essa rilevare solamente quello con flusso maggiore di 0,1-0,4 ml/min; pertanto può essere utile solo nei sanguinamenti oscuri visibili, anche se esistono pochi studi a riguardo. L’accuratezza diagnostica non è alta e, a causa dei molti falsi positivi e negativi, i risultati andrebbero verificati con altre procedure (come l’angiografia o l’endoscopia) prima di procedere a interventi terapeutici di tipo invasivo (Howarth 2002).

Anche i dati disponibili circa l’angiografia, per la diagnosi dei sanguinamenti oscuri, sono limitati. Il presupposto teorico dell’angiografia mesenterica, quando esiste un sanguinamento intestinale superiore a 0,5 ml/min, è la possibile visualizzazione dello stravasamento del mezzo di contrasto nel lume intestinale. Il vantaggio è la possibilità terapeutica dell’embolizzazione una volta individuato dove un vaso sanguigno. Il ruolo dell’angiografia nella diagnostica del sanguinamento oscuro rimane marginale anche per l’avvento della MDCT, che permette, per via non invasiva, un’accurata ricostruzione dei vasi mesenterici con immagini simil-angiografiche quasi del tutto prive di artefatti da movimento legati alla respirazione e alla peristalsi intestinale (Anthony 2008).

Conclusioni

La valutazione del paziente con sanguinamento oscuro, visibile od occulto, dipende dall’entità del sanguinamento e dall’età del paziente.

I pazienti con sanguinamento occulto e anemia sideropenica, con EGDS, colonscopia e studio radiologico convenzionale del piccolo intestino negativi, richiedono una valutazione completa. La causa più frequente di sanguinamento oscuro in questo gruppo è l’angiodisplasia, responsabile da sola di circa l’80% dei casi.

La storia naturale delle lesioni sanguinanti del piccolo intestino non è ancora ben caratterizzata: si stima che meno del 10% di tutti i pazienti con angioectasie andrà incontro a sanguinamento; dopo un primo episodio non è possibile quantificare il rischio di un ulteriore sanguinamento dalla stessa sede. E’ comunque probabile che recidive di sanguinamento si verifichino in meno del 50% delle lesioni. Il ripetersi degli episodi di sanguinamento e il numero di sacche trasfuse possono essere indici predittivi di sanguinamenti successivi.

Anche i risultati dell'esame con capsula endoscopica possono fornire informazioni utili per predire ulteriori episodi di sanguinamento dal piccolo intestino: il rischio è del 50% se l'esame è positivo, mentre la probabilità di un ulteriore sanguinamento è solo del 5% in caso di esame negativo (Lai 2006). Nei pazienti con risultato negativo dovrebbero essere comunque evitate ulteriori indagini invasive.

Nei pazienti con sanguinamento oscuro, sia occulto con associata anemia sia manifesto con melena o enterorragia, potrebbe valere la pena di eseguire un secondo esame endoscopico del tratto gastrointestinale superiore e/o inferiore.

L'utilizzo della capsula endoscopica nei soggetti con sanguinamento oscuro non solo permette una più rapida diagnosi e migliora la gestione del paziente, ma anche riduce notevolmente i costi della diagnostica.

L'enteroscopia garantisce un'accuratezza diagnostica quasi sovrapponibile a quella della videocapsula, ma l'invasività dell'esame e la difficoltà di visualizzare tutto l'intestino consigliano che l'esecuzione per conferma diagnostica e soprattutto per uso terapeutico sia successiva alla videocapsula.

La capsula endoscopica e l'enteroscopia hanno rivoluzionato l'iter diagnostico del sanguinamento oscuro (figura 1); risultati incoraggianti arrivano anche dalla MDCT, che permette una buona ricostruzione dei vasi mesenterici.

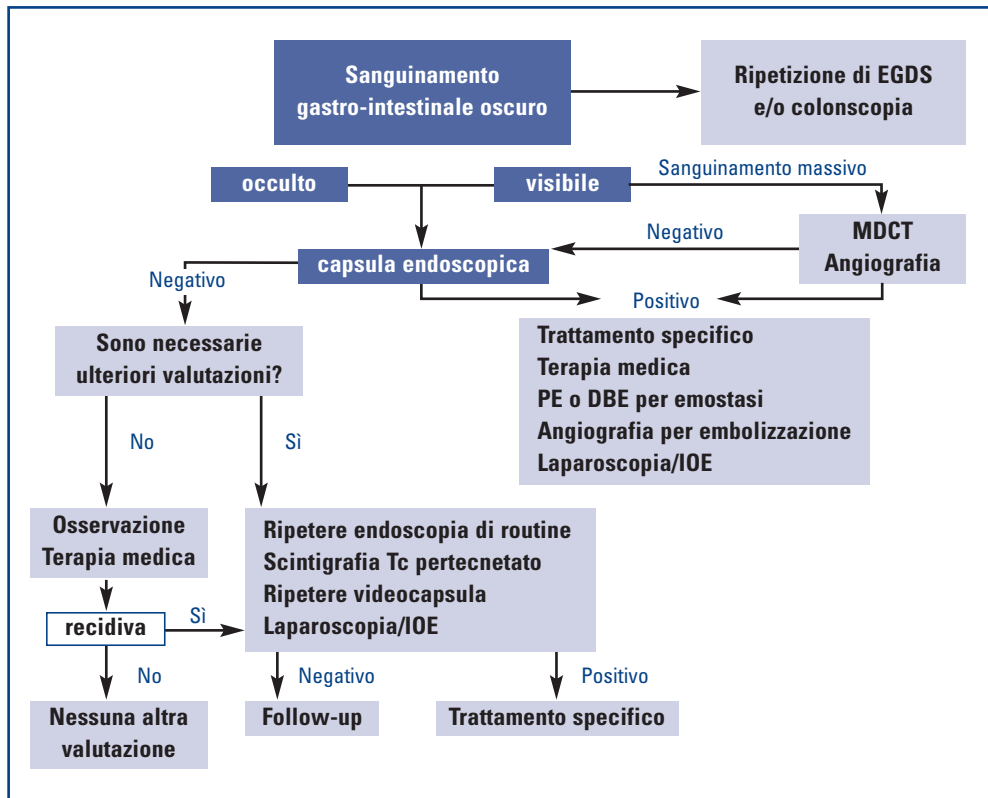


Figura 1. Algoritmo diagnostico dell'AGA Institute.

Raccomandazioni

- **In caso di forte sospetto clinico di sanguinamento digestivo superiore, la ripetizione della EGDS deve precedere l'esame con capsula endoscopica; in caso di sospetto clinico di cancro del colon, particolarmente nei pazienti anziani, deve essere presa in considerazione la ripetizione della colonscopia (grado B).**
- **I pazienti con sanguinamento oscuro devono essere sottoposti a indagine con capsula endoscopica, se non controindicata (grado B).**
- **Tutti i pazienti sottoposti a indagine diagnostica con videocapsula devono essere informati del rischio di ritenzione della capsula (grado C).**
- **I pazienti con riscontro alla capsula endoscopica di lesioni sanguinanti che non necessitano di intervento chirurgico devono essere sottoposti a enteroscopia (per via anterograda o retrograda) in base alla sede del sanguinamento (grado B).**
- **L'enteroscopia intraoperatoria deve essere riservata ai casi con persistente e significativo sanguinamento gastrointestinale in cui la causa del sanguinamento rimane sconosciuta (grado B).**

Bibliografia

- Akerman PA et al. Spiral enteroscopy with the new DSB overtube: a novel technique for deep peroral small-bowel intubation. *Endoscopy* 2008; 12: 974-8.
- Akerman PA et al. Spiral enteroscopy: a novel method of enteroscopy by using the Endo-Ease Discovery SB overtube and pediatric colonoscope. *Gastrointest Endosc* 2009; 2: 333-6.
- Akerman PA et al. Spiral enteroscopy and push enteroscopy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2009; 3: 357-69.
- American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000; 118: 197-201.
- American Gastroenterological Association Institute Technical review on Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1697-1717.
- Anthony S et al. Multidetector CT: review of its use in acute GI haemorrhage. *Clin Radiol* 2008; 63: 956-957.
- Bennie R et al. Single-balloon Enteroscopy. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2009; 3: 335-347.
- Benz C et al. Do we need the overtube for push enteroscopy? *Endoscopy* 2001; 33: 658-661.
- Brandt LJ et al. Ability of naloxone to enhance the colonoscopic appearance of normal colon vasculature and colon vascular ectasias. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 79-83.
- Burak KW et al. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 2001; 49: 866-872.
- Di Caro S et al. The European experience with double balloon enteroscopy: indications, methodology, safety, and clinical impact. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 545-50.
- Douard R et al. Intraoperative small bowel enteroscopy for diagnosis and management of unexplained gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 2000; 180: 181-184.
- Dunlop MG. Guidelines for colorectal cancer screening in high risk group. *Gut* 2002; 51: S1-28.

- Ford RM et al. Zenker's diverticulum: a contraindication for wireless capsule endoscopy? *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 257.
- Fry LC et al. Impaction and fracture of a video capsule in the small bowel requiring laparotomy for removal of the capsule fragments. *Endoscopy* 2005; 37: 674-676.
- Goddard GF et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *BSG Guidelines in Gastroenterology*. May 2005.
- Gonzalez Carro P et al. Intestinal perforation due to retained wireless capsule endoscope. *Endoscopy* 2005; 37: 684.
- Green BT et al. Gastrointestinal endoscopic evaluation of premenopausal women with iron deficiency anaemia. *J Clin Gastroenterol* 2003; 38: 104-9.
- Hadithi M et al. A prospective study comparing video capsule endoscopy with double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 52-57.
- Hayat M et al. Diagnostic yield and effect on clinical outcome of push enteroscopy in suspected small bowel bleeding. *Endoscopy* 2000; 32: 369-372.
- Howarth DM et al. The clinical utility of nuclear medicine imaging for the detection of occult gastrointestinal haemorrhage. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 591-594.
- Kitiyakara T et al. Non small bowel lesions detected by capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 234-238.
- Lai LH et al. Long term follow-up of patients with gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *Clin Gastroenterol* 2006; 101: 1224-1228.
- Leaper M et al. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 499-503.
- Leighton JA et al. Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 650-655.
- Lopez MJ et al. Complete intraoperative small-bowel endoscopy in the evaluation of occult gastrointestinal bleeding using the sonde enteroscope. *Arch Surg* 1996; 131: 272-7.
- Marmo R et al. Degree of concordance between double ballon enteroscopy and capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: a multicentric study. *Endoscopy* 2009; 41: 587-92.
- May A et al. Double balloon enteroscopy (push and pull enteroscopy) of the small bowel, feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patient with suspected small bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 62-70.
- Mehdizadeh S et al. What is the learning curve associated with double balloon enteroscopy? Technical details and early experience in 6 U.S. tertiary care centers. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 740-50.
- Mullan FJ et al. Pancreatic carcinoma presenting as bleeding from segmental gastric varices: pitfalls in diagnosis. *Postgrad Med J* 1990; 66: 401-3.
- Mylonaki M et al. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003; 52: 1122-1126.
- Nakamura M et al. Preliminary comparison of capsule endoscopy and double balloon enteroscopy in patients with suspected small bowel bleeding. *Endoscopy* 2006; 38: 59-66.
- Pennazio M et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126: 643-653.
- Ramchandani M et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of single-balloon enteroscopy: series of 106 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1631-8.

- Romelaer C et al. Push enteroscopy for gastrointestinal bleeding: diagnostic yield and long term follow-up. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 1061-1066.
- Saurin JC et al. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 576-584.
- Schembre DB et al. Spiral enteroscopy: a new twist on overtube-assisted endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 2: 333-6.
- Shinozaki S et al. Long-term outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding investigated by double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 151-8.
- Tabib S et al. Asymptomatic aspiration of a capsule endoscope. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 845-848.
- Taylor AC et al. Use of an overtube for enteroscopy-does it increase depth of insertion? A prospective study of enteroscopy with and without an overtube. *Endoscopy* 2001; 33: 227-230.
- Tsujikawa T et al. Novell single-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of the small intestine: preliminary experiences. *Endoscopy* 2008; 40: 11-5.
- Wilmer A et al. Push enteroscopy. Technique depth, and yield of lesions. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1996; 6: 759-776.
- Yamamoto H et al. Clinical outcomes of double balloon enteroscopy for the diagnosis and treatment of small intestinal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 64: 1010-1016.
- Yap CK et al. Cap-fitted gastroscopy improves visualization and targeting of lesions. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 93-95.
- Zaman A et al. Push enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding yields a high incidence of proximal lesions within reach of standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 372-76.
- Zaman A et al. Total peroral intraoperative enteroscopy for obscure GI bleeding using a dedicated push endoscope: diagnostic yield and patient outcome. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 506-510.