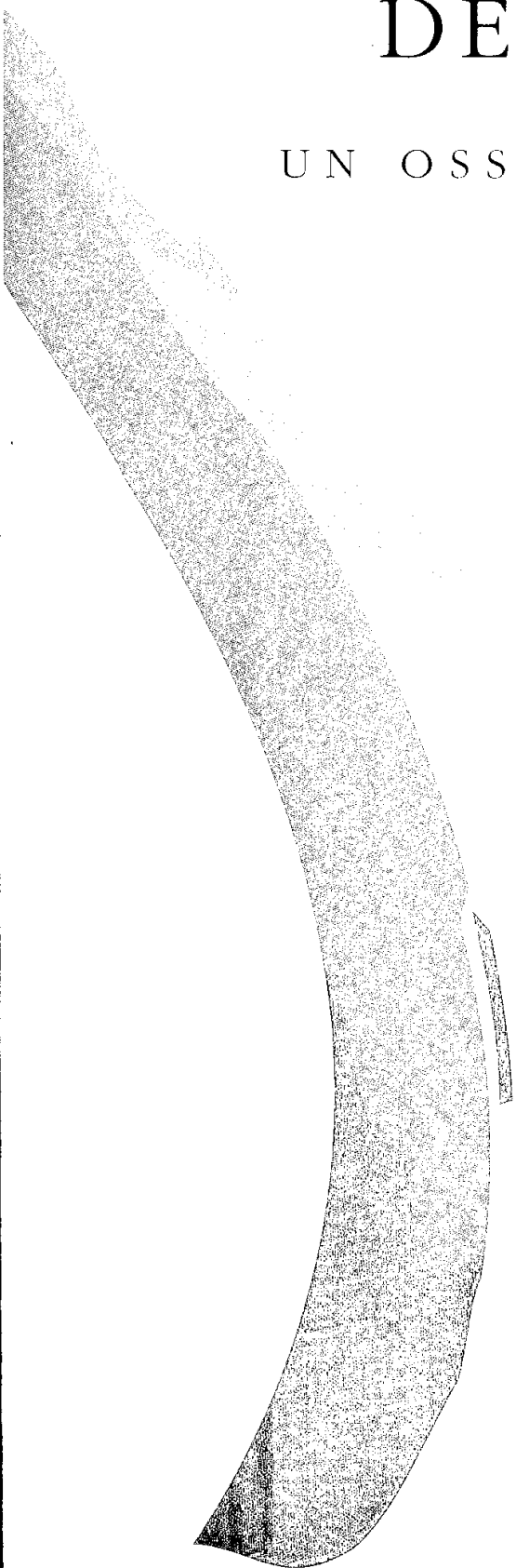


# CHIRURGIA DELLE VARICI

UN OSSERVATORIO ITALIANO

Giovanni B. Agus



---

# Terapia medica come supporto alla chirurgia

*B. Agus, M. Domanin, F. Urganzi*

315

---

La terapia medica farmacologica può essere utilizzata oltre che come terapia dell'insufficienza venosa cronica (IVC) e della sindrome post-trombotica in generale, anche come supporto alla terapia chirurgica delle varici. Se da un lato la chirurgia ottiene, indipendentemente dalla strategia adottata e dal tipo di tecnica prescelta (safenectomia, chirurgia emodinamica, trattamenti endovascolari) la risoluzione della patologia varicosa e delle complicanze potenziali ad essa correlate, d'altra parte è stata da tempo dimostrata l'azione coadiuvante della terapia farmacologica a quella chirurgica per il controllo della sintomatologia, dell'evoluzione della malattia e per una più rapida guarigione delle ulcere venose (1).

Questo breve capitolo vuole essere anche un omaggio e ricordo di Sergio B. Curri che tanto contribuì alla comprensione dei fenomeni microcircolatori delle vasculopatie e fu prezioso aiuto in nostre ricerche sull'IVC post-chirurgia delle varici (2) (Fig. 1).

La stasi venosa conseguente alla presenza di varici è il più importante substrato fisiopatologico delle alterazioni microcircolatorie e della conseguente sofferenza della muscolatura striata riscontrabili nei soggetti flebopatici. Sono istologicamente ben dimostrabili alterazioni a livello dei tessuti periferici degli arti inferiori, causate dal protratto regime di ipertensione venosa, con il fenomeno del rallentamento e, quindi, dell'inversione del flusso ematico in seguito all'apertura passiva delle anastomosi ar-

Figura 1 Il Prof. Sergio B. Curri.



terioso-venulari. Le venule e i capillari appaiono molto dilatati e immerse in abbondante essudato (Fig. 2 a, b).

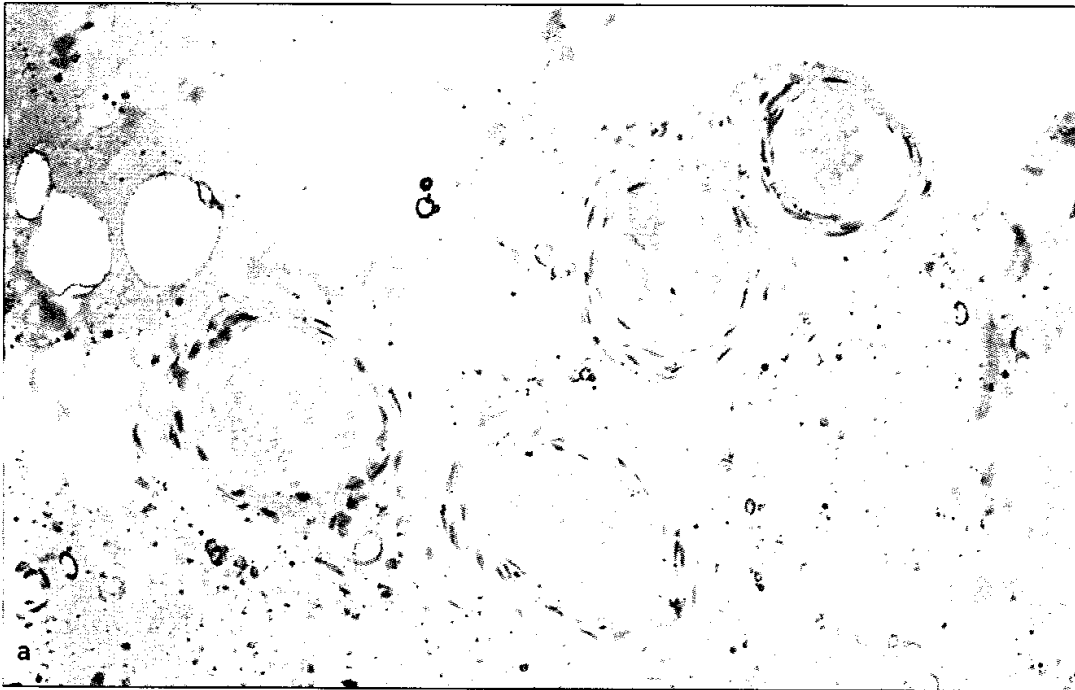
La cronicizzazione del fenomeno comporta lo sviluppo di un danno generalizzato a carico del microcircolo, con manifestazioni sclero-arteriosclerotiche e trombo-ischemiche della componente arteriolare. Pflug ha dimostrato che, in tutti i soggetti affetti da varici è misurabile un aumento di pressione interstiziale sottofasciale a riposo, a livello della loggia gastrocnemio-scolare profonda posteriore della gamba. Ciò avviene anche nelle fasi iniziali, senza edema manifesto o completamente asintomatiche. Questo studio ha dimostrato che già dagli esordi, la malattia varicosa comporta importanti alterazioni della microcircolazione a livello delle logge gastrocnemio-scolari profonde e non solo in sede epifasciale. Tali fattori patogenetici agendo cronicamente possono portare alla progressiva comparsa di una sintomatologia imponente e delle gravi alterazioni trofiche cutanee (2,3).

Sono stati inoltre evidenziati danni delle fibre muscolari (atrofia, degenerazione, necrosi e conseguente riparazione fibro-sclerotica delle fibre) secondari all'ischemia tissutale. L'ipertensione venosa periferica comporta una vasocostrizione arteriolare riflessa con riduzione dell'output cardiaco e una condizione di anossia cronica (2,3).

Taheri dimostrò mediante l'utilizzo della  $^{31}\text{P}$  RMN una deplezione del contenuto di ADP e ATP a livello dei muscoli con atrofia muscolare di tipo II. Furono inoltre segnalati aspetti bioptici e funzionali, mediante elettromiografia e studio della conduzione nervosa periferica, suggestivi di una significativa sofferenza dell'innervazione periferica nei soggetti neuropatici quale estrema conseguenza del processo ischemico tissutale.

Già la sola terapia elastocompressiva mantenuta per 90 giorni, ha dimostrato, comporta un profondo riarrangiamento del connettivo dermico rispetto alle condizioni basali. Le trabecole connettivali appaiono appiattite, povere di elementi cellulari e mucopolisaccaridi interstiziali e

Figura 2 Biopsie muscolari pre-safenectomia:  
**a.** Piccole vene molto dilatate ed immerse in essudato (E.E. x 500 ing).  
**b.** Piccole vene con lume estremamente dilatato, grave degenerazione fibrotica parietale con assenza della componente miocitica e con lume irregolare ripieno di sangue (Mallory x 1600 ing.).



aspetti di scleroialinosi. Si potè osservare inoltre, dopo terapia, una netta riduzione della ectasia capillaro-venulare e l'aumento di capillari neoformati con parete sottile e di capillari con membrana basale ispessita. Que-

Figura 3 Biopsie muscolari post safenectomia.  
**a.** Capillari nelle fibre muscolari, di calibro normale e contenenti un solo globulo rosso. In sezione trasversale (Mallory x 1600 ingr.);  
**b.** Piccola vena colletrice con parete ispessita, innichata nei fasci muscolari. In sezione trasversale (Mallory x 400 ingr.).



namici, ha dimostrato un notevole miglioramento qualitativo del microcircolo ben correlabile a quello soggettivo del paziente riscontrato sempre dopo l'intervento (6). Le osservazioni raccolte hanno dimostrato solo parziali miglioramenti del quadro istologico: a carico delle piccole arterie e del tessuto muscolare si osserva un avanzato quadro sclero-atrofico; mentre solo la componente capillaro-venulare sembra trarre un certo giovamento dalla safenectomia con riduzione del quadro dilatativo, senza peraltro modificare sostanzialmente la scleroatrofia parietale. L'intervento sembra ottenere comunque l'arresto della progressione delle altre alterazioni microvascolotissutali.

Proprio la parzialità del miglioramento post-chirurgico osservato a livello istomorfológico comporta la necessità di prospettare in molti casi un trattamento medico farmacologico dell'IVC persistente all'intervento chirurgico (7).

La terapia farmacologica infatti, sebbene agisca prevalentemente sui sintomi, esplica un'importante azione di contenimento sulla microangiopatia residua post-chirurgica. Il farmaco ideale dovrebbe migliorare il tono del tessuto connettivo della parete venosa, ridurre la pressione interstiziale e la viscosità ematica, migliorare l'emoreologia dei globuli rossi, favorire il drenaggio linfatico, normalizzare le parti costituenti del sistema circolatorio ed esercitare un'azione depolimerizzante sulle proteine ad elevato peso molecolare essudate attraverso l'endotelio.

I target d'azione dei farmaci flebotropi sono oggi ben studiati (1) (Tab. 1)

**Tabella 1** Target fisiopatologici dell'IVC influenzati dalla farmacoterapia.

Ridotto tono venoso  
 Emoconcentrazione  
 Depressione del reflusso venoarteriolare  
 Disturbo della vasomozione  
 Aumento della permeabilità capillare  
 Edema  
 Cuffia di fibrina pericapillare  
 Ridotta fibrinolisi  
 Aumento del plasminogeno plasmatici  
 Alterazioni della reologia leucocitaria ed eritrocitaria  
 Attivazione leucocitaria  
 Microtrombosi capillare  
 Stasi del microcircolo  
 Ridotto drenaggio linfatico

Tra le numerosissime specialità farmaceutiche disponibili, la famiglia più importante è rappresentata sicuramente dai Bioflavonoidi, prodotti di origine naturale, seminaturale o sintetica, prescritti fino a non molto tempo fa su base quasi esclusivamente empirica, ma che in studi ben disegnati degli ultimi 15-20 anni hanno dimostrato la loro efficacia basata principalmente sull'azione di incremento del tono parietale venoso, del drenaggio linfatico e di riduzione della permeabilità capillare. I Bioflavonoidi svolgono la loro azione a livello dei capillari e delle venule post-capillari, generando un effetto vasoplastico sulla guaina perivascolare di proteoglicani, favorendo il ritorno venoso, riducendo la pressione idrostatica e diminuendo la permeabilità del microcircolo. Sembrano inoltre incrementare il drenaggio linfatico e svolgere un'azione generalmente antinfiammatoria contro istamina, bradichinina, prostaglandine e leucotrieni, emoreologica, nonché epitelio-riparatrice. Tra i Bioflavonoidi ricordiamo: la Diosmina, la Diosmina-Esperidina, la Rutina e i suoi derivati, gli Antocianosidi del mirtillo e le associazioni tra gli stessi e altri principi farmacologici.

L'efficacia clinica di questi farmaci flebotropi sui sintomi è da sempre comprovata da livelli di evidenza III-IV, ma sono oggi disponibili studi di livello I e II su specifici farmaci. Tra i Bioflavonoidi, studi randomizzati e in doppio cieco sono stati condotti sull'utilizzo della Diosmina-Esperidina micronizzata (8,9,10), dell'Oxerutina (11) e degli Antocianosidi del mirtillo (12).

Le saponine o Triterpeni, capillaro-protettori, esplicano la loro azione attraverso un aumento della resistenza ed una diminuzione della permeabilità del microcircolo, il ripristino del normale tono venoso, la stimolazione dell'attività modulatrice dello sviluppo del tessuto connettivo perivasale oltre alla stimolazione sui processi di riparazione tissutale. Tra i triterpeni va menzionata particolarmente l'Escina (13) e la Centella asiatica (14); il Ruscus, saponina e flavonoide.

Un'altra classe di farmaci utilizzata specie nelle forme più severe dell'IVC, è quella degli eparinici e fibrinolitici, che intervengono sull'emoreologia microcircolatoria, andando ad agire sul manicotto di fibrina pericapillare, l'endotelio e sulla trombosi capillare. Essi comprendono i glicosaminoglicani come il sulodexide (15) e il mesoglicano (16) e il defibrotide (17).

Trovano ampio impiego inoltre, soprattutto per la loro valenza sulla sintomatologia, gli eparinoidi per uso topico.

Il trattamento nel post-operatorio può essere condotto a cicli stagionali, cioè continuativamente in primavera ed estate con periodi di sospensione nelle stagioni più fredde, oppure in continuazione nei soli periodi di riaccutizzazione sintomatologica; infine, in presenza di ulcere per una più rapida cicatrizzazione.

## Profilassi della TEV dopo chirurgia delle varici

Il razionale dell'impiego della profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti chirurgici si basa da un lato sull'evidenza epidemiologica dell'elevata frequenza di questa patologia nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, ma la chirurgia delle varici non rientra in questa categoria; dall'altro nel fatto che il TEV può essere clinicamente silente o paucisintomatico agli esordi ed evolvere in un'embolia polmonare fatale anche a distanza di giorni e settimane dall'intervento. È quindi prassi consolidata sottoporre i pazienti chirurgici ad una prevenzione antitrombotica, che può essere fisica oltre che farmacologica. È altrettanto importante sottolineare come sia di grande rilevanza identificare il profilo di rischio individuale, in base al tipo di intervento e all'eventuale presenza di fattori di rischio personali aggiuntivi, quali età avanzata, obesità, poliglobulia, diabete mellito, malattie neoplastiche o infiammatorie croniche, utilizzo di contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva, pregressa TEV o trombofilia (più frequentemente, mutazione del fattore V Leiden, deficit di proteina S o C, deficit di antitrombina, sindrome da fosfolipidi, trombocitosi, ecc). Tale profilassi però deve essere eseguita con modalità che non provochino lo sviluppo di ipocoagulabilità generalizzate, altrettanto gravemente pericolose in pazienti appena reduci da evenienze potenzialmente emorragiche come gli interventi chirurgici. Utili a questo scopo, particolarmente in chirurgia delle varici a minor rischio, sono la mobilizzazione precoce e la compressione elastica graduata, che favoriscono il deflusso venoso, eliminando così uno dei maggiori fattori di rischio trombotico: la stasi venosa. Per quanto riguarda la profilassi farmacologica, la categoria di farmaci maggiormente utilizzata a questo scopo è ormai, in maniera consolidata, quella delle eparine a basso peso molecolare. L'eparina convenzionale ad uso commerciale più usata in passato (non frazionata: ENF) è costituita da una miscela eterogenea di eparine, con varie proprietà funzionali, con peso molecolare che varia da 4.000 a 30.000. Le eparine a basso peso molecolare (LMWH o *Low-Molecular-Weight-Heparins*) sono ricavate dall'eparina convenzionale con il procedimento di depolimerizzazione enzimatica o chimica. A seconda del procedimento usato, ne derivano eparine di p.m. da 4.000 a 9.000, con caratteristiche simili ma non del tutto sovrapponibili. Agiscono prevalentemente sul fattore X attivato e non sulla trombina. Questo consente un effetto più intenso sugli stadi precoci del-



nor rischio di effetti collaterali (emorragia, trombocitopenia e osteoporosi). In accordo con quanto suggerito dall'American College of Chest Physicians in Linee Guida continuamente aggiornate, i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico vengono suddivisi in quattro categorie di rischio, cui corrispondono diverse modalità di profilassi (21).

**Tabella 2** Livelli di rischio, morbilità, mortalità e profilassi anti-tromboembolica consigliata. (Da Geerts mod.)

<b>Livelli di rischio</b>	<b>TVP (%) dist prox</b>	<b>EP (%) non fat fatale</b>	<b>Profilassi</b>
<b>Basso</b> Chirurgia minore* in pazienti con < 40 aa senza altri F.R.	2 0,4	0,2 0,002	Mobilizzazione precoce ed efficace.
<b>Moderato</b> - Chirurgia minore in pazienti con F.R. - Qualsiasi intervento in pz con 40-60 aa senza altri F.R. - Chirurgia maggiore** in pz >40 aa senza altri F.R.	10-20 2-4	1-2 0,1-0,4	ENF ogni 12 ore LMWH < 3400 UI/die Compressione elastica graduata/pneumatica intermittente.
<b>Elevato</b> - Chirurgia maggiore in pz >60 aa senza altri FR. - Chirurgia maggiore in pz con 40-60 aa con altri FR.	20-40 4-8	2-4 0,4-1	ENF ogni 8 ore LMWH >3400 UI/die oppure Compressione pneumatica intermittente
<b>Molto elevato</b> - Chirurgia maggiore in pz >40 aa + pregressa TEV, K o ipercoagulabilità. - Artroplastica dell'anca o del ginocchio, chirurgia per frattura dell'anca. - Trauma maggiore. - Lesione spinale.	40-80 10-20	4-10 0,2-5	LMWH > 3400 UI/die Dicumarolici oppure Compressione elastica/pneumatica intermittente + ENF/ LMWH. Nei pazienti neoplastici prosecuzione LMWH al domicilio.

\* *Chirurgia minore: tutti gli interventi di durata inferiore ai 45 minuti, ad eccezione della chirurgia addominale.*

\*\* *Chirurgia maggiore: tutti gli interventi di durata superiore ai 45 minuti o di chirurgia addominale.*

matiche con una sola embolia polmonare (0,002%). Le conclusioni di tutte le lavoro sono state testualmente: *“Les accidents trombo-emboliques veineux symptomatiques sont rares après chirurgie des varices. Ils ne justifient pas une anticoagulation postopératoire systématique. Une anticoagulation systématique entraînerait à l'échelle d'un pays comme la France un surcoût de plusieurs millions d'euros par an, sans diminuer le risque thrombotique”* (26).

Va anche segnalato che se la somministrazione sottocutanea delle odierne eparine è relativamente sicura ed in genere accettata, non devono essere nascoste complicanze emorragiche da minime (ematomi in sede di iniezione o sedi chirurgiche) a più severe (come la trombocitopenia o l'ematoma del canale vertebrale dopo anestesia spinale, sebbene le linee guida anestesologiche rassicurino su questo aspetto (27).

Considerando in definitiva i rischi concreti di complicanze, la scomodità e i costi economico-sociali, non appaiono vantaggi reali dall'analisi rischio-beneficio, e tanto meno costo-beneficio: Mildner riporta il 40% di complicanze post-chirurgiche con l'utilizzo di eparina come profilassi farmacologica post-operatoria versus il 7% senza eparina (28) e Hofer ha dimostrato che i casi di TEV possono verificarsi in qualunque giorno dopo l'intervento fino a 34 giorni dopo, vanificando il vantaggio di una profilassi limitata a soli 4 giorni per ridurre disagi e rischi al paziente, nonché costi sociali eccessivi per i sistemi sanitari nazionali (25).

Il consenso informato del paziente peraltro potrebbe semmai spostare la decisione del tipo di profilassi da scegliere da criteri di rischio-beneficio a criteri di costo-beneficio e preferenze del paziente stesso, ben tenendo presenti le linee guida nazionali ed internazionali al riguardo. Su questo tema, in Italia, i flebologi ed i chirurghi vascolari si sono dati delle Linee guida condivise (1,29).

## Bibliografia

1. Agus GB, Allegra C, Arpaia G et Al. per il Collegio Italiano di Flebologia - C.I.F. Linee Guida sulla diagnosi e terapia della insufficienza venosa cronica. *Acta Phlebologica* 2003; 4: 53-75.
2. Curri S.B. *Le microangiopatie. Il Quadratino*, Milano, 1986.
3. Pflug JJ, Zubac DP, Kersten DR, Alexander NDE. The resting interstitial tissue pressure in primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1990; 11: 411-7.
4. Taheri SA, Heffner R, Pollack L. Muscle changes occurring with longstanding venous insufficiency. In Negus D, Jantet G. *Phlebology '85, Proceedings of the 1st United Kingdom Meeting London 16-20 sept 1985*. John Libbey & Co Ltd, London, 1986: 726-8.
5. Curri SB, Annoni F. Changes of cutaneous microcirculation from elasto-compression in chronic venous insufficiency. *Intern. Angiol* 1988; 7: 146-54.
6. Agus G.B., Costantini A., Curri S.B. Morpho-histological study of microcirculation in patients with chronic venous insufficiency of surgical interest. In Negus D., Jantet G. eds, *Phlebology 85*. John Libbey & Co Ltd, London 1986: 754-6.
7. Domanin M., Costantini A., Bavera P., Agus G.B. Osservazioni istomorfologiche del microcircolo in soggetti safenectomizzati trattati con Centella Asiatica. *Min. Angiol.* 1988; 13: 195-9.
8. Danielsson G, Junbeck C, Peterson K, et al. A randomised controlled trial of micronized purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23: 73-6.
9. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF Study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology* 2002; 53: 245-56.
10. Roztocil K, Stvrtnova V, Strjcek J. Efficacy of a 6-months treatment with daflon 500 mg in patients with chronic venous leg ulcers associated with chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003; 122: 24-31.
11. Poynard T., Valterio C. Meta-analysis of hydroxyethylrutosides in the treatment of chronic venous insufficiency. *Vasa.* 1994; 23: 244-50.
12. Bonadeo P, Brambilla S, Romagnoli S, Agus GB. Efficacia e sicurezza dei bioflavonoidi: gli antocianosidi del mirtillo. Studio clinico randomizzato in doppio cieco. In *Atti 7° Congr. Collegio Italiano di Flebologia*, Udine, 2003: 97-8.
13. Wienert V. Efficacy of escin on the capillary fragilità of men. *Int J Angiol* 1997; 6:115-7.
14. Belcaro G., Nicolaidis A.N., Veller M., Cesarone M.R. eds *Dentella Asiatica in Vascular Diseases. New clinical applications in venous, microcirculatory and arterial disease*. *Angiology* 2001; 52: Suppl. 2.

15. Coccheri S., Scondotto G., Agnelli GC. et Al. Randomised, Double Blind, Multicentre, Placebo Controlled Study of Sulodexide in the Treatment of Venous Ulcers. *Thromb Haemost* 2002; 87: 947-52.
16. Arosio E, Ferrari G, Santoro L et Al. A placebo controlled, double-blind study of mesoglycan in the treatment of chronic venous ulcers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 365-72.
17. Belcaro G., Marelli C. Treatment of venous lipodermatosclerosis and ulceration in venous hypertension by elastic compression and fibrinolytic enhancement with defibrotide. *Phlebology* 1989; 4: 91-106.
18. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84: 750-9.
19. Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993; 80: 869-73.
20. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, Briet E. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin: general and orthopaedic surgery: A meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-6.
21. Geerts WH, Pinco GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, RayJG. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
22. Campbell WB, Ridler BMF. Varicose vein surgery and deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1995; 82: 1494-7.
23. Tennant WG, Ruckley CV. Medico-legal action following treatment for varicose veins. *Br J Surg* 1996; 83: 291-2.
24. Hofer TH. Thromboembolien im Zusammenhang mit varizenchirurgischen Eingriffen. *Phlebologie [D]* 2002; 31: 21-5.
25. Ahmed S., Farrah J., Shami S.K. DVT prophylaxis and day case varicose vein surgery. A prospective study. *Phlebology*; 2001; 16: 43-4.
26. Lemasle P, Lefebvre-Vilardelo M, Uhl JF, Vin E, Baud JM. Faut-il vraiment prescrire des anticoagulants après chirurgie d'exérèse des varices ? *Phlébologie* 2004; 57 (2): 187-94.
27. Vandermeulen E. Guidelines on anticoagulants and the use of locoregional anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2003; 69: 407-11.
28. Mildner A, Hilbe G. Blutungskomplikationen bei der Varizenchirurgie. Abhängigkeit von der perioperativen Thromboseprophylaxe mit NMH sowie der Verwendung einer intraoperativen Blutleere. *Phlebologie* 2000; 29: 163-6.
29. SICVE Linee guida in Flebologia. *G Ital Chir Vasc* 2001; 8 (Suppl. 1 al n. 3): 41-71.





