

COAGULOPATIA ASOCIATĂ TRANSFUZIEI MASIVE
Nicolae Cotoban, Svetlana Plămădeală, Serghei Șandru, Alexandru Clim,
Alexandru Condrașov
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 1 “Valeriu Ghereg”,
USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

Coagulopathy associated massive transfusion

Although massive transfusion is a lifesaving treatment for patients with massive bleeding it itself is responsible for one of the most serious challenges of the patient with acute hemorrhage – coagulopathy. Mechanism of coagulopathy is complex and lethal triad is the starting point that includes acidosis, hypothermia and coagulopathy. In addition to these three factors massive transfusion is responsible for dilution of coagulation factors, dilutional thrombocytopenia and hypocalcaemia.

Rezumat

Deși transfuzia masivă reprezintă colacul de salvare pentru pacienții cu hemoragii masive ea de una singură este responsabilă de una dintre cele mai grave provocări ale pacientului cu hemoragie acută – coagulopatia. Mecanismul de producere a coagulopatiei este complex și are ca punct de plecare triada letală, ce include în sine acidoza, hipotermia și coagulopatia. Pe lângă acești 3 factori ai coagulopatiei transfuzia masivă este responsabilă de diluția factorilor de coagulare, trombocitopenia diluțională și hipocalcemie.

Actualitatea

Hemoragia masivă reprezintă o provocare cu care se confruntă atât hematologii, chirurgii, anesteziologii-reanimatologii cât și alți specialiști implicați în managementul hemoragiilor survenite în traumatisme severe sau intervenții chirurgicale majore [2, 5]. Astfel de situații clinice impun transfuzii masive de sânge și derivați sanguini [2, 4]. Protocolul transfuziei masive este inițiat în toate cazurile de hemoragii masive, care este definit ca pierderea unui volum circulant în mai puțin de 24 ore, pierderea a 50 % din volumul circulant timp de 3 ore, fie hemoragie cu un debit > 150 ml/min [1, 15]. Transfuziile masive într-un șir de cazuri sunt responsabile de sine stătător de inducerea coagulopatiei, care este multifactorială.

Definiția transfuziei masive

Definiția tradițională a transfuziei masive, este administrarea a 20 unități de concentrat eritrocitar (Cer) timp de 24 ore, ceea ce corespunde întregului volum de sânge circulant la un pacient cu masa corporală de 70 kg [1, 10]. Definiția mai frecvent utilizată în literatură este transfuzia ≥ 10 unități de concentrate eritrocitare timp de 24 ore [3, 8, 13]. Deși ambele definiții sunt valabile, în sfera activității practice transfuzia masivă este determinată ca: transfuzia a 6 unități de concentrat eritrocitar timp de 12 ore; pierderea a $\frac{1}{2}$ din volumul sângelui circulant timp de 3 ore sau hemoragia cu viteză mai mare de 150 ml/min însoțită de instabilitate hemodinamică [1, 13].

Coagulopatia – componentă a triadei letale

Coagulopatia este definită ca incapacitatea sângelui de a se coagula normal ca rezultat al pierderilor factori procoagulanți, diluției sau inactivării factorilor procoagulanți circulanți. “Triada letală” este un termen medical care descrie combinația a trei elemente: hipotermia, acidoza și coagulopatia (Fig. 1) [2, 4, 19].

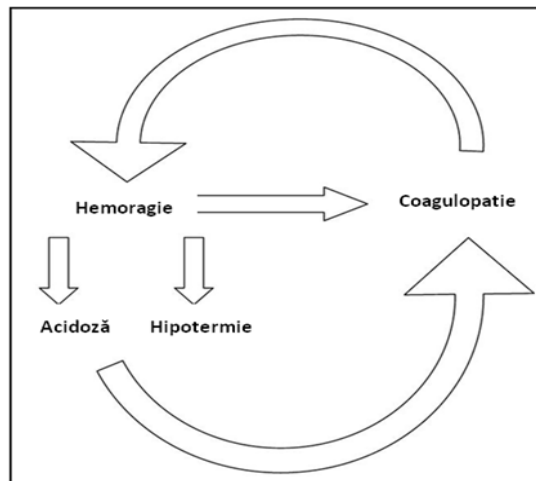


Fig. 1 Triada letală

De regulă această asociere de factori se constată la pacienții diagnosticați cu traumatism sever și rezultă în sporirea ratei mortalității printre aceștea. Orice hemoragie masivă, fie de genă traumatică, fie de altă origine, este responsabilă de dezvoltarea hipotermiei și acidozei, și presupune repleție volemică prin administrare de fluide în volum mare, transfuzii de componente sanguine. Resuscitarea volemică în cadrul hemoragiei masive de regulă se soldează cu hemodiluție și coagulopatie. Mecanismul de producere a coagulopatiei este unul foarte complex.

Hipotermia

Hipotermia este frecvent constată la pacienții cu șoc hipovolemic de genă hemoragică [3, 7, 10]. Printre factorii definitorii ai hipotermiei locul de frunte îi aparține administrării i/v de fluide reci, transfuziilor masive a derivaților sanguini [1, 3, 19].

Hemostaza, fiind un proces enzimatic, la temperaturi corporale reduse rezultă în reacții încetinite, grație deprimării activității factorilor de coagulare, disfuncției plachetare în timp ce se constată sporirea activității fibrinolitice [2, 16, 17]. Hipotermia este responsabilă de deprimarea funcțiilor hepatice, scăderea clearance-ului preparatelor medicamentoase, reducerea sintezei proteinelor fazei acute și diminuarea sintezei factorilor de coagulare.

În calitate de conservant pentru stocarea concentratului eritrocitar (Cer) și a plasmii proapsă congelate (PPC) este utilizat citratul de sodiu [13, 18]. Efectul anticoagulant al citratului se datorează legării ionilor de calciu. Citratul de Na ajuns în circulația sistemică în condiții optimale este metabolizat la nivel de ficat în timp de aproximativ 5 minute [14, 15]. Clearance-ul citratului poate fi compromise într-un șir de situații clinice, cum ar fi: disfuncția hepatică preexistentă, hipotermia, transfuziile substituenților sanguini în regim “high flow”.

Printre efectele sistemice ale hipotermiei sunt enumerate: accentuarea vasoconstricției periferice, menținerea stării de acidoză metabolică și coagulopatie, deprimă funcția contractilă a miocardului, sporește riscul apariției disritmiilor cardiace, și a complicațiilor septică etc. [19].

Managementul pacientului hipotermic are punct de plecare de la încălzirea externă, administrarea i/v a fluidelor încălzite la temperatura de 37-40° C, ventilarea cu aer umidificat și încălzit [1, 7, 19].

Acidoza

Acidoza este unul dintre cei mai importanți factori de predicție a coagulopatiei. Mecanismul de producere a acidozei este complex [2, 4]. Punct de plecare servește hipoperfuzia tisulară care este componentă obligatorie a oricărui șoc [5].

Conform datelor lui Gottschall J. [20] valoarea pH-ului chiar și în cele mai recent stocate unități de concentrat eritrocitar scade de la 7.4 până la 6.9. Valoarea pH-ului în concentratul eritrocitar cu o vechime de 21 de zile ajunge să descrească până la 6.6-6.8, care în mare parte se datorează sporirii concentrației de CO₂ [4]. Astfel, transfuzia concentratului eritrocitar în volume mari în vederea refacerii funcției de transport al oxigenului este sursă de exces de ioni de H⁺, care, la rândul său, sunt responsabili de acidifierea mediului.

Acidoza, de una singură, deprimă activitatea enzimatică a unui șir de factorii de coagulare, ca exemplu: scăderea valorii pH-ului de la 7.4 la 7.0 reduce activitatea factorului VIIa cu 90%, a factorului Xa și Va cu 70%) [9, 10]. Astfel, sinteza trombinei, veriga primară a hemostazei, este inhibată de acidoză [19]. Mediul acid la fel modifică structura și perturbă competența funcțională a trombocitelor.

Pacienții cu suferință hepatică, ce necesită transfuzii masive, dezvoltă forme severe de acidoză metabolică, care este o provocare terapeutică. Responsabilitatea acestei acidoze severe aparține metabolizării compromise a lactatului seric și a citratului.

Coagulopatia diluțională

Coagulopatia diluțională este una dintre cele mai frecvente cauze a hemoragiei în urma transfuziilor masive [8, 9]. De regulă coagulopatia indusă de transfuzie se dezvoltă la administrarea volumelor mari de sânge, 6-10 unități de Cer. Deși coagulopatia, ca mecanism de producere, este multifactorială, volumul transfuziei și durata hipotensiunii sau hipoperfuziei sunt factorii de importanță primară. Deși protocoalele transfuziilor masive diferă în funcție de sursele literare, raportul dintre componentii sanguini cel mai frecvent întâlnit este de 1:1:1 ce corespunde cu o unitate de Cer, o unitate de PPC și o unitate de concentrat trombocitar (Ctr).

Transfuziile masive cu respectarea raportului de 1:1:1 a componentilor sanguini oricum nu previn fenomenul de diluție cu riscul apariției coagulopatiei induse de diluție (Tabel 1) [19]. Acest fapt se datorează procesului de preparare, conservare a fiecărui produs în parte, diluției tuturor componentelor și pierderii trombocitelor.

Tabelul 1

Caracteristica comparativă a componentilor sanguini și a terapiei multicomponente versus sânge integru

	Cer	Ctr	PPC	1:1:1	Sânge integru
Volum (ml)	335	50	275	660	500
Ht (%)	55-60			29	38-50
Tr/μL		5,5x10 ¹⁰		88.000	150.000-400.000
AFC			80	65	100

Legendă: Cer – concentrate eritrocitar, Ctr. – concentrate trombocitar, PPC – plasmă proaspăt congelată, 1:1:1 – amestec de Cer, Ctr. și PPC, Ht – hematocrit, Tr/μL – concentrația trombocitelor per μL, AFC – activitatea factorilor de coagulare.

Trombocitopenia diluțională

Mai bine de 30 de ani în urmă Miller și col. au descris fenomenul deficienței de coagulare asociată transfuziei masive în cazul a 21 de soldați traumatizați. Eu au constatat coagulopatia prin diluție la transfuzarea a 20-25 unități de sânge integru conservat. Aparent cauza primordială a hipocoagulării aparținea deficienței plachetare. Conform aceluiași autor numărul trombocitelor viabili, funcționali atât în sângele integru cât și în Cer deja peste 24 ore este nesemnificativ. După 6 ore de stocare a sângelui la t° de 4°C activitatea totală plachetară nu depășește 50-70%, în timp ce peste 24 ore pentru aceleași condiții de păstrare ea scade la 5-10%. Pe lângă funcția compromisă a trombocitelor în transfuziile masive se constată și fenomenul de diluție a trombocitelor. Miller și col. subliniază importanța numărului plachetelor, deoarece la valori mai

mici de $75\,000/\text{mm}^3$ poate surveni diateza hemoragică iar la valori de $20\,000\text{-}30\,000/\text{mm}^3$ apare riscul apariției hemoragiilor spontane [22].

Hipocalcemia

Ionul de calciu este cel de-al patrulea factor de coagulare. Ca^{++} este necesar atât pentru potențarea activității factorilor de coagulare, cât și pentru menținerea funcției contractile a miocardului și a tonusului vascular. Valori ale Ca^{++} ionizat mai mici de $0,8\text{-}0,9\text{ mmol/l}$ sporesc riscul coagulopatiei și disfuncției cardiace [6, 19].

Hipocalcemia survenită în urma transfuziilor masive nu este altceva decât intoxicația cu citrat, care se manifestă prin hipotensiune, descreșterea presiunii pulsatile, creșterea presiunii telediastolice intraventriculare și sporirea presiunii venoase centrale (PVC).

Fiecare pachet de concentrat eritrocitar conține aproximativ 3 g de citrat, cantitate ce este metabolizată în mai puțin de 5 minute la nivelul ficatului [14, 15]. Grație metabolizării rapide a citratului intoxicația cu cel din urmă survine doar în cazurile transfuziilor masive, când viteza de perfuzare o depășește pe cea de 150 ml/min sau o pungă de Cer în mai puțin de 5 minute [18]. Hipocalcemia survenită de pe urma efectului de chelatizare al citratului poate fi agravată de diluție.

Concluzii

Deși transfuzia derivaților sanguini este o componentă inevitabilă în tratamentul hemoragiilor masive, coagulopatia rămâne a fi una din cele mai grave provocări în faza acută. Dramatismul situației este accentuat de coagulopatia indusă de însăși transfuzia masivă. Mecanismul de producere a coagulopatiei induse de transfuziile masive este complex și se datorează hipotermiei, acidozei metabolice, diluției factorilor de coagulare și a plachetelor, hipocalcemiei.

Bibliografie

1. Massive transfusion protocol. ASA COMMITTEE on BLOOD MANAGEMENT, 2011.
2. Levy JH. Massive transfusion coagulopathy. Seminars in Hematology, 2005; vol.11, p. S59-63.
3. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anaesth, 2004; 51:293-310.
4. Elmer J., Wilcox S., Raja A. Massive transfusion in traumatic shock. The Journal of Emergency Medicine, 2013, vol.44, no.4, p.829-38.
5. Gutierrez G., Reines H. Clinical review: hemorrhagic shock. Crit Care, 2004; 8:185-93.
6. Enticott J., Jeffcott Sh., Ibrahim J. et al. A review on decision support for massive transfusion: understanding human factors to support the implementation of complex interventions in trauma. Transfusion, 2012; 52:2692-2705.
7. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and suggestions for a common massive transfusion protocol. J Trauma, 2006; 60:S91-6.
8. Hardy JF, De Moerloose P, Samama M. The coagulopathy of massive transfusion. Vox Sanguinis, 2005; 89:123-27.
9. Lapointe LA, Von Rudden KT. Coagulopathies in trauma patients. AACN Clin Issues, 2002; 13:192-203.
10. Dammond JC, Petrovitch CT. The massively bleeding patient. Anesthesiol Clin North America, 2001; 19:633-49.
11. Erber WN. Massive blood transfusion in the elective surgical setting. Transfus Apheresis Sci, 2002; 27:83-92.
12. McClelland B, Contreras M. Appropriateness and safety of blood transfusion. BMJ, 2005; 330:104-105.

13. Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfus Apheresis Sci*, 2004; 31:55-56.
14. Raymer JM, Flynn LM, Ronald FM. Massive transfusion of blood in the surgical patient. *Surg Clin N Am*. 2012; 92:221-34.
15. Mitra B, Cameron P, Gruen RL, et al. The definition of massive transfusion in trauma: a critical variable in examining evidence for resuscitation. *Eur J Emerg Med*, 2011; 60:S3-11.
16. Sihler KC. Massive transfusion. *Chest*, 2009;136:1654-67.
17. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*, 2008;65:748-54.
18. Zamrin AB, Hess JR. Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox Sang*, 2009;96:93-103.
19. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest*, 2010;137:209-220.
20. Gotschall JL, ed. *Blood transfusion therapy: A physicians's handbook*, 8th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2005.
21. Aboudara MC, Hurst FP, Abbott KC. Hyperkalemia after packed red blood cell transfusion in trauma patients. *J Trauma*, 2008; 64(2):S86-91.
22. Miller RD, Robbins TO, Tong MJ, et al: Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg* 174:794, 1971.

**EVALUAREA COMPARATIVĂ A CONDUITEI PERIOPERATORIE
A PACIENȚILOR CARDIACI SUPUȘI INTERVENȚIILOR
CHIRURGICALE NON-CARDIACE**

**Cornelia Guțu-Bahov*, Victor Cojocaru*, Gheorghe Cazacu*, Petru Rusu*,
Tatiana Dumitraș**, Victor Garbuz***

*Catedra anesteziologie-reanimatologie Nr.2 USMF "Nicolae Testemițanu"

** Clinica Medicală Nr.1 ,Departamentul Medicină internă USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

*Comparative evaluation of preoperative conduct of
cardiac patients udergoing non-cardiac surgery*

Statistical analysis of 1423 cases argued the need of preoperative management of patients with heart disease in non-cardiac surgery in order to complete faster anesthetic and surgical risks by optimizing the use of nonspecific and specific tests in preoperative examination, and update on the issue through the prism of the principle of cost-efficiency.

Rezumat

Analiza statistică a 1423 de cazuri a argumentat necesitatea managementului perioperator a pacienților cu afecțiuni cardiace în intervenții chirurgicale non-cardiace pentru a definitiva mai rapid riscurile anestezico-chirurgicale prin optimizarea utilizării testelor nespecifice și specifice în examenul perioperator, actualizînd problema data prin prizma principiului cost-eficiență.

Actualitatea problemei

Riscul perioperator bine determinat devine un punct crucial în conduita anestezică. În conformitate cu aceasta patru categorii de factori de risc pot fi identificate în perioada perioperatorie (sociali, anestezici, factori referiți la pacient, factori chirurgicali), cel mai dificil