

MANAGEMENTUL PERIOPERATOR AL BOLNAVULUI CU HEMOFILIE

Leonard Azamfirei

Hemofiliile de tip A și B reprezintă tulburări congenitale ale procesului de coagulare determinate de absența sau de nivelul scăzut al unor factori de coagulare (VIII sau IX).

Factorul VIII este un complex procoagulant format din 2 părți distincte:

- factor VIIIvWF
- factor VIIIc

În hemofilia A este afectată sinteza și, respectiv, cantitatea circulantă a componentei VIIIc, în timp ce în boala Von Willebrand de tip 1 sunt afectate ambele componente. În boala Von Willebrand tip 2, componenta VIIIc este normală iar cea VIIIvWF este diminuată.

Tabelul 1. Factorii principali ai coagulării

Nr. Factor	Denumirea factorului	Greutatea moleculară (nM)	Concentrația plasmatică	Nivelul minim pt. hemostaza chirurgicală (%)
I	Fibrinogen	340	8820	50-100%
II	Protrombină	72	1390	20-40%
III	Trombină	32	N/A	
IV	Factorul tisular	45	N/A	
V	Calciu	0,040	1200	
VI	Proaccelerina	330	20	5-20%
VII	Proconvertina	50	10	10-20%
VIII	Factorul antihemofilic	330	0,3	30%
IX	Factorul Christmas	57	90	20-25%
X	Factorul Stuart	56	180	10-20%
XI	Precursorul de tromboplastină plasmatică	125	40	20-30%
XII	Factorul Hageman	76	450	0
XIII	Factorul stabilizator de fibrină	320	30	1-3%
	Factorul von Willebrand	~ 1200	Variabil	

Disciplina A.T.I.

Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mures

La aceștia se mai adaugă factorul XIV (factorul Fitzgerald – kininogen HMWK) și factorul XV (factorul Fletcher – prekalikreină) care însă, după modelul actual al coagulării (modelul celular propus de Hoffman și Monroe, 2001), nu mai au nici un rol. În fapt, acest nou model înlocuiește modelul clasic care diferențiază 2 căi: una intrinsecă și o alta, extrinsecă, în cascada coagulării.

Necesarul de factor VIII pentru hemostază este următorul (Tabel 2):

Tabelul 2. Nivelul de factor VIII necesar hemostazei

Manifestări clinice	Concentrația F VIII (% din normal)
Hemoragii spontane	1%-3%
Traumă medie	4%-8%
Hemartroză, hemoragii musculo-scheletice profunde	10%-15%
Chirurgie majoră	Peste 30%

EVALUAREA PREOPERATORIE A STATUSULUI COAGULANT

1. Evaluarea clinică

Evaluarea clinică se poate realiza printr-o anamneză atent condusă sau prin printr-un chestionar de screening simplu (chestionarul Rapaport), care conține următoarele întrebări:

Ați sângerat vreodată pentru o perioadă mai lungă de timp, s-a umflat limba sau gura după o tăietură sau înțepătură accidentală a limbii, obrazului sau buzei?

Ați avut vreodată vreo vânătăie (echimoză) cu un diametru mai mare de 2,5 cm, fără să vă puteți aminti în ce circumstanțe a apărut (fără să vă loviți)?

Ați avut extracții dentare și, dacă da, ați sângerat mai mult după extracție? Sângerarea a reapărut a doua zi?

Ați avut vreo intervenție chirurgicală (chiar și

biopsie cutanată)? Ați sângerat mai mult postoperator, eventual a apărut ulterior, în jurul inciziei o zonă de echimoză?

Ați avut vreodată o problemă medicală în ultimii 5 ani care să solicite asistența unui medic?

Ce medicamente consumați (cu specificare directă asupra aspirinei și a altor antiagregante plachetare, NSAID, antibiotice: beta-lactamine) în ultimele 7-9 zile;

Ați primit vreodată vreodată o transfuzie de sânge sau derivați?

În mod ideal, acest chestionar ar trebui completat de către pacient, înaintea primei vizite preanestezice.

Atenție, în evaluarea anamnezei bolnavului, la medicamentele care interferă cu funcția normală a trombocitelor, medicamente care trebuie, în mod evident evitate (Tabel 3)

Tabelul 3. Droguri și substanțe care interferează cu funcția trombocitelor

Clasă	Tip
Beta agoniști, Stabilizatori de membrană	Novocaina Beta-blocanți Antihistaminice Diuretice Antidepresive triciclice
Antibiotice în doze mari	Cefalosporine Peniciline Beta-lactamine
Medicamente care cresc AMPc	Dipiridamol Aminofilină Prostanoizi
Substanțe care afectează sinteza prostanoizilor	Aspirina NSAID Corticosteroizi
Altele	Dextranii Heparina Etanol Papaverina Clofibrat Fenotiazina

În funcție de această evaluare, Rapaport propune 4 nivele de evaluare preoperatorie:

- **Nivelul I:** chirurgie minoră, antecedente negative – nu necesită teste de laborator

- **Nivelul II:** intervenție chirurgicală medie/complexă, antecedente negative – determinare APTT și număr de trombocite

- **Nivelul III:** istoric care ridică suspiciunea unor deficiențe de hemostază; intervenție chirurgicală care poate interfera cu hemostaza (chirurgie cardiacă, TURP); intervenții chirurgicale în care o hemoragie postoperatorie chiar minimă, poate avea consecințe grave (neurochirurgie) – determinare număr de trombocite, timp de sângerare, timp de protrombină, APTT, dimensiunea și stabilitatea cheagului de fibrină.

- **Nivelul IV:** suspiciune sau antecedente certe a unor tulburări de coagulare – determinare teste specifice.

2. Evaluarea paraclinică

Evaluarea paraclinică are ca obiectiv recoltarea unor probe de sânge și executarea unor teste de coagulare. Cele mai frecvent utilizate teste sunt:

• **Timpul de tromboplastină activată parțial (APTT)** – este o oglindă a evenimentelor care apar la nivelul mecanismului intrinsec al coagulării. Valorile normale sunt de 25-35 sec. El crește în stările de hipocoagulabilitate, fiind prelungit în prezența oricărui deficit de factori ai procoagulării, cu excepția factorilor VII și XIII, dar și în prezența anticorpilor la factor VIII. De aceea, un APTT prelungit trebuie repetat cu un amestec 1:1 plasmă de studiat - plasmă de control, putându-se astfel diferenția deficiența de factori de inhibitorii de IgG. Un APTT crescut nu se corelează în mod obligatoriu cu o sângerare clinică. Corecția agresivă a acestui parametru la bolnavii chirurgicali nu este întotdeauna indicată, decât numai dacă pacientul sângerează activ.

• **Timpul de protrombină (PT, timpul Quick)** – reflectă coagularea extrinsecă și este măsurat prin adăugarea de factor tisular la proba de sânge. Valoarea normală este de 12-14 sec. În timp ce atât PT cât și PTT sunt afectate de nivelul factorilor V, X, protrombină și fibrinogen, PT este sensibil specific la deficitul de factor VII. Prin urmare, el nu reflectă prezența sau absența activității factorului VIII. Pentru standardizare se utilizează International Normalized Ratio – INR cu valori normale cuprinse între 2-4.

• **Timpul de sângerare (TS)** – reflectă interacțiunea dintre trombocite cu endoteliul vasacular în vederea formării cheagului primar. Are valoarea normală de sub 5 min. Timpul de sângerare standard Ivy se realizează prin efectuarea unei incizii standard de 5 mm lungime și 2 mm adâncime pe antebraț, cu manșeta de tensiune umflată. TS este timpul până la inițierea formării cheagului. El este influențat de tehnică și slab reproductibil. Rezultatele nu sunt perfect corelabile cu sângerarea și nu este recomandat pentru evaluarea statusului coagulant preoperator.

• **Timpul de coagulare activat (ACT)** este o modificare a timpului de sângerare. El reprezintă timpul până la formarea cheagului. Valoarea normală este de 90-130 sec.

Celelalte teste uzuale pentru evaluare a coagulării (număr de trombocite, timp de trombină, fibrinogen, producția de degradare ai fibrinei (FDP) /D-dimeri, tromboelastograma mai ales pentru factorul XIII etc.) precum și PFC (platelet flow citometry) pentru CD62 și CD63, complexul trombină-antitrombină (T-AT) și

inhibitorul activatorului de plasminogen-1 (PAI-1) au semnificație generală, neoferind date specifice patologiei de tip hemofilic, decât prin excludere. Cu toate acestea, ele au valoare nespecifică în perioada intra și postoperatorie.

Diferitele teste evaluează segmente diferite ale coagulării (Tabel 4).

Tabelul 4. Componentele coagulării măsurate de testele de coagulare

Test	Componenta coagulării
Timp de sângerare	Nr. trombocite, integritatea vasculară
Timp protrombină	I, II, V, VII, X
Timp parțial de tromboplastină	I, II, V, VII, IX, X, XI, XII
Timp de trombină	I, II

HEMOFILIA A

Hemofilia A este un sindrom hemoragipar dat de o anomalie a factorului VIII. Hemofilia clasică de tip A apare la 90% dintre pacienții cu defecte congenitale de coagulare și are o incidență de 1:10.000. Are o transmitere recesivă, dependentă de sex, afectând aproape exclusiv bărbații din cauza localizării genei pentru factorul VIII pe cromozomul X.

Factorul VIII se găsește pe suprafața factorului von Willebrand care joacă astfel un rol de *carrier*, având activitate coagulantă prin combinarea cu acesta.

Diagnostic

- prezența sindroamelor hemoragipare în antecedente
 - timpul de sângerare - normal
 - timpul parțial de tromboplastină (PTT) – prelungit
 - timpul de protrombină (PT) – normal
 - timpul de coagulare – prelungit (peste 5-10 min)
 - numărul de trombocite – normal
 - determinarea specifică a activității coagulante a factorului VIII - scăzut
 - analiza prin reacție de polimerizare în lanț a ADN-ului din gena factorului VIII amplificat din limfocite
 - studiul vilozităților coriale
 - determinarea antigenului FVW pentru diferențierea, îndeosebi a formelor mai ușoare, de boala Von Willebrand.
- Diagnosticul trebuie suspiciat la pacienții:
- cu manifestări hemoragipare în antecedente;
 - cu APTT crescut, PT normal și timp de sângerare normal.

Diagnosticul de certitudine se pune determinând concentrația plasmatică a factorului VIII. Testul de

screening pentru hemofilia A este timpul parțial de tromboplastină.

Episoadele de sângerare sunt dependente de nivelul activității factorului VIII (activitatea normală este considerată a fi 100%):

- mai puțin de 1%: hemoragii spontane;
- activitate între 1-5%: hemoragii după traume minore;
- activitate de peste 5%: hemoragii relative rare;

Pregătirea preoperatorie

Un nivel de minim 20-40% a concentrației plasmatică de factor VIII este recomandat a se obține înaintea unei intervenții chirurgicale. Cu toate acestea, pentru anumite intervenții chirurgicale, cum ar fi cele ortopedice, nivelul preoperator cu 1-2 ore înaintea intervenției trebuie să fie 100%, în primele 4 zile postoperator trebuie menținut la 80%, în următoarele 4 zile, la 40%, iar în următoarele 3 săptămâni, la 10%. Acest nivel se obține prin administrarea de factor VIII.

1. Concentratul de factor VIII

Există 3 forme de concentrat de factor VIII:

- produse recombinante
- produse din anticorpi monoclonali purificați
- produse intermediare și high purity

Factor VIII liofilizat, concentrat conține până la 40 unități/ml de factor VIII.

Se consideră că o doză de 1 unitate/kg crește nivelul de activitate a factorului VIII cu aproximativ 2%. Spre exemplu, pentru un nivel plasmatic de 40% a factorului de coagulare necesar preoperator, doza inițială va fi de 20 unități de factor/kg.

Formula de calcul este:

$$\text{Factorul hemofilic Kaote} = G \text{ (în Kg)} \times \text{nivelul de factor dorit (\% din normal)} \times 0,4 \text{ U/kg}$$

Necesarul de factor VIII se poate calcula și având la bază convenția conform căreia o activitate procoagulantă de 100% necesită 1 unitate/ml plasmă iar volumul de plasmă al unui adult este 40 ml/kg.

Exemplu: Un pacient de 70 kg care are o concentrație a factorului VIII sub 1% va avea un necesar de 2800 unități de factor VIII pentru a-și crește concentrația de procoagulant la 100% din normal.

Timpul de înjumătățire a factorului VIII este de 8-12 ore și de aceea doza necesară trebuie repetată de 2-3 ori/zi. Datorită faptului că factorul VIII este relativ stabil după reconstrucție, el se poate administra și prin perfuzie continuă. Această tehnică de administrare este indicată mai ales în situația în care titrul este redus și hemoragia persistă.

Ideal este ca preoperator activitatea factorului VIII să fie cât mai aproape de 100% pentru a fi siguri că această activitate nu scade intra-operator sub 30%.

Acest procent de 30 % se consideră ca fiind suficient pentru o hemostază intraoperatorie adecvată. Tratamentul se continuă timp de 14-21 de zile, până la cicatrizarea plăgii.

Opțiunea actuală, mai ales la bolnavii cu anticorpi virali (HIV, HCV) negativi este de a administra factor VIII recombinant, din cauza eliminării riscului de transmitere virală (grad de recomandare B, nivel de evidență II-b).

Inhibitorii de factor VIII

Până la 15-20% dintre pacienți pot dezvolta rezistență ca rezultat al formării de anticorpi la factor VIII și, de aceea, nivelul de activitate trebuie măsurat înainte și după transfuzie. Acești anticorpi determină inactivarea factorului infuzat.

Determinarea activității anticoagulante anti-factor VIII se face prin măsurarea gradului de scurtare a TPT imediat după amestecarea plasmei pacientului cu părți egale de plasmă și după incubare timp de 1 oră la temperatura camerei. Determinarea este necesară mai ales preoperator, când este necesar tratamentul de substituție.

Unitatea de măsură a inhibitorilor poartă numele de unitate Bethesda (BU) care se definește ca fiind nivelul de activitate inhibitorie din 1 ml de plasmă care scade nivelul factorului VIII din 1 ml de plasmă normală de la 1 la 0,5 U.

Pacienții cu rezistență trebuie apoi tratați cu doze mai mari de factor VIII, factor IX activat sau plasmafereză precum și rFVIIa. Tratamentul de substituție se face în funcție de nivelul de titru inhibitor determinat (Tabel 5).

FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) este un concentrat de protrombină activată preparat din crioprecipitat, care are însă risc de CID și de tromboză, în special de infarct miocardic acut.

Pentru că mulți hemofilici primesc transfuzii multiple de-a lungul vieții, mulți sunt seropozitivi HIV sau hepatită.

2. Factorul VII activat recombinat

Factorul VII activat recombinat (rFVIIa - NovoSeven®) este un agent hemostatic ce acționează similar cu factorul VII endogen după cuplarea sa cu

factorul tisular. El a fost utilizat inițial pentru tratamentul hemoragiilor spontane sau chirurgicale la bolnavii cu hemofilie care au dezvoltat inhibitori ai factorilor VIII sau IX, ulterior indicațiile acestuia lărgindu-se.

La bolnavii cu deficit de factor VIII, rFVIIa inhibă fibrinoliza prin activarea TAFI (inhibitorul fibrinolizei activabil prin trombină), acest mecanism contribuind la efectul hemostatic al acestuia. Administrarea de rFVIIa crește concentrația de factor VII de 300-500 ori și astfel se compensează deficitul factorilor absenți (VIII sau IX). Se ocolește astfel procesul normal de coagulare și se induce o generare completă de trombină cu formarea unui cheag hemostatic complet stabil și solid. Procesul este independent de titrul de inhibitori.

În prezent, rFVIIa este terapia standard în tratamentul și profilaxia hemoragiilor la bolnavii cu anticorpi împotriva factorilor VIII și IX.

Timpul de înjumătățire al rFVIIa este de 2,5-3 ore, fapt care impune readministrarea la 2 ore pentru menținerea efectului.

Avantajele acestei substanțe sunt:

- absența riscului transmiterii virale
- administrare și preparare mai facilă

Dezavantaj:

- prețul de cost ridicat

Doza recomandată la hemofilici este de 90-110 mg/kg în bolus de 2-5 min, repetat la 2 ore. Există însă o variabilitate destul de mare în ceea ce privește atât valoarea dozelor cât și intervalul dintre acestea.

- hemoragii ușoare/medii – hemostază după o medie de 2,3 doze
- hemoragii chirurgicale severe – administrare la 2 ore, timp de 24-48 de ore.

Doza medie de 90-110 mg/kg asigură un nivel plasmatic de 36-50 nmol/ml, care asigură un nivel funcțional de factor VII de 60-90 U/ml, considerat suficient pentru generarea normală de trombină.

Există și posibilitatea administrării în perfuzie continuă: bolus de 90  g/kg apoi 15-30 mg/kg/oră timp de 4-10 zile. Se consideră că administrarea în perfuzie este mai eficientă, cu condiția evitării subdozării și mai economică cu 25-50%.

În funcție de tipul operației propuse și de rata de

Tabelul 5. Tratamentul hemoragiilor în hemofilia A cu inhibitori

Titru de inhibitori BU/ml	Opțiuni terapeutice
Anti-human < 5	Episoade ușoare: Human VIIIc sau Porcine VIII: 20-100 U/kg sau FEIBA 50U/kg
Anti-porcine 1-15	Episoade severe: Human sau Porcine VIII: 50-150 U/kg
Anti-human > 5	Porcine VIII: 50-100 U/kg sau FEIBA; 50-100 U/kg
Anti-porcine 1-15	
Anti-human > 5	FEIBA: 50-100 U/kg până la 200 U/kg/zi sau rVIIa: 90 �g/kg la 2 ore
Anti-porcine > 15	
Anti-human > 10	Human VIIIc + plasmafereză sau imunoabsorbție

eliminarea individuală, este preferabilă obținerea unei concentrații de 50-60 U/ml în primele 12-24 ore. Administrarea în perfuzie este utilă mai ales în prevenirea hemoragiilor chirurgicale iar cea în bolus, pentru obținerea unei cantități mai mari de trombină.

La copii, clearance-ul este mai mare și timpul de înjumătățire plasmatic este mai scurt, ceea ce necesită administrarea unor doze mai ridicate.

Monitorizarea tratamentului cu rFVIIa se face prin criterii clinice (oprirea hemoragiei) dar și pe baza testelor de laborator: timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină activată, dozarea de FVIIc și tromboelastografia utilizată ca metodă de evaluare a efectului rFVIIa. TP se determină la 10 min de la administrarea rFVIIa în bolus și se scurtează cu 4-7 sec de la nivelul valorii de bază.

Durata tratamentului nu este definită dar trebuie făcută până la constituirea cheagului hemostatic. Efectele adverse sunt rare și țin, mai ales, de riscul tromboembolic care este însă predominant local.

Eficacitatea administrării rFVIIa la hemofilici se încadrează în 3 tipuri de răspuns posibil:

- excelent – oprirea hemoragiei în mai puțin de 8 ore de la administrare, fără recidivă
- parțial – oprirea hemoragiei, dar cu recidivă în primele 48 de ore de la oprire
- insuficient – hemoragia nu se oprește.

3. Plasma proaspătă congelată

Plasma proaspătă congelată (PPC) conține între 0,7-0,9 U de factor VIII/1 ml. Administrarea de PPC în doză de 10-15 ml/kg crește nivelul factorilor plasmatici ai coagulării cu 30%. O doză de PPC de 1 ml/kg crește nivelul factorilor de coagulare cu doar 1%. Prin urmare, 4 unități de PPC, la un adult de 80 kg va produce o creștere de doar 10% a factorilor de coagulare. De multe ori se subtratează coagulopatia prin administrarea de 1-2 unități de PPC, doză care nu crește suficient nici coagularea și nici nu este cost-eficientă și, în plus, predispune pacientul la riscurile transfuzionale asociate. Nivelul de fibrinogen crește cu 1 mg/ml din plasma transfuzată. Cu toate acestea, nu reprezintă tratamentul de elecție în hemofilia A, fiind administrată numai pentru corecția factorilor de coagulare deficitari în absența concentratelor specifice (grad de evidență II-2 – studii observaționale controlate).

4. Crioprecipitatul

Crioprecipitatul este preparat din PPC și conține concentrat de factor VIII, factor XIII, fibrinogen, factor von Willebrand și fibronectină. Conținutul efectiv de factor VIII este de 5-10 unități/ml. Doza este de 1 unitate per 7-10 kg, doză care crește nivelul plasmatic de fibrinogen cu 50 mg/dl, în absența unei hemoragii

masive. Are un risc mai redus decât PPC de transmitere virală și, prin conținutul de fragmente de hematii poate crea reacții antigenice de tip Rh, dacă donatorul a fost pozitiv. Dacă se utilizează volume mari, există riscul de hiperfibrinogenemie.

5. Desmopresina

Desmopresina (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP) este un hormon antidiuretic utilizat și în hemofilia de tip A (îndeosebi în formele ușoare – recomandare grad B, nivel de evidență II-a), dar mai ales în boala Von Willebrand. Crește eliberarea endotelială de factor von Willebrand, de factor VIII și de activator de plasminogen. Doza este de 0,3 μg/kg administrată în timp de 30 min. Nu se readministrează mai repede de 6 ore. Poate apărea tahifilaxie. Administrarea i.v. trebuie făcută încet din cauza riscului de hipotensiune. Există și o formă de administrare nazală (spray). În formele severe de hemofilia A este ineficientă.

6. Analogii de lizină

Analogii de lizină – acidul aminocaproic și acidul tranexamic - inhibă fibrinoliza, procesul endogen prin care cheagul de fibrină este distrus. Ei acționează prin înlocuirea plasminogenului de către fibrină, diminuând transformarea plasminogenului în plasmină și prevenind legarea plasminei de fibrinogen sau de monomerii de fibrină. Acidul aminocaproic este utilizat în:

- profilaxia hemoragiilor în chirurgia buco-maxilofacială la hemofilici (grad de recomandare A)
- prevenirea hemoragiilor în prostatectomia transuretrală (TURP)

Riscul teoretic al trombozelor după administrare de acid aminocaproic nu a fost demonstrat clinic. Doza de încărcare este de 10 g i.v. timp de 1 oră urmată de 1-2 g/oră în perfuzie i.v. continuă. Nu se administrează în asociere cu FEIBA (grad de recomandare C) dar se poate asocia cu rFVII-a.

Conduita intraoperatorie

Premedicația se va administra, preferabil pe cale orală. Administrarea pe cale intramusculară va fi posibilă numai în măsura în care factorul VIII este de peste 35%.

Anticolinergicele pot fi administrate i.v. înaintea inducției dacă se consideră că sunt necesare.

Menținerea anesteziei nu prezintă particularități. Cu toate acestea, selecția drogurilor trebuie făcută ca și cum am fi în prezența unei patologii hepatice coexistente.

Intubația trebuie efectuată minimalizând trauma asociată laringoscopiei. Manevra se va realiza cu pacientul complet relaxat, de un anestezist cu o bună

tehnică, utilizând canule IOT lubrefiate. Intubația naso-traheală este relativ contraindicată din cauza riscului de epistaxis.

Administrarea de sânge integral sau masă eritocitară intraoperator trebuie făcută cu prudență din cauza efectului de diluare a concentrației factorilor coagulanți. Dacă este neapărat necesar, se preferă sânge integral.

Intraoperator și postoperator se continuă monitorizarea parametrilor coagulării, administrându-se factori de coagulare încă 6-10 zile. Pe toată perioada terapiei nu se va administra HAES care are efect de diminuare a activității factorului VIII.

Tehnicile de anestezie regională trebuie să ia în calcul riscul unei hemoragii necontrolabile și, de regulă este mai prudent de a fi evitate. Cu toate acestea au fost descrise blocuri axilare necomplicate efectuate fără neurostimulator, la pacienți cu hemofilia A.

Având în vedere incidența mult mai mare, la acești pacienți, a bolilor virale dobândite posttransfuzional, personalul medical își va lua toate măsurile de prevenire a transmiterii accidentale a acestor boli.

Terapia durerii postoperatorii nu va include preparate care conțin aspirină sau NSAID. Se poate utiliza acetaminophen sau opioid.

HEMOFILIA B

Hemofilia de tip B – boala Christmas – se datorează unei anomalități a factorului IX. Este, de asemenea, dependentă de sex, apărând aproape în exclusivitate la bărbați. Incidența bolii este de 1:100.000.

Diagnostic: pacienții vin la medic pentru manifestări similare celor care au hemofilia A. Ei prezintă:

- APTT prelungit
- PT normal
- timp de sângerare normal
- concentrație scăzută de factor IX, în prezența unei activități normale a factorului VIII.

Tratament

1. Concentrat de Factor IX – primă opțiune terapeutică - (grad de recomandare A, nivel de evidență I-b). Există 2 forme: factorul IX pur și factorul IX complex. Alături de aceste forme există și factorul IX recombinant.

Pentru hemostaza chirurgicală este necesar un nivel de activitate de 50-80%. Se administrează 0,5-0,8 unități/ml. O doză de 1 unitate/kg de factor IX crește activitatea factorului IX cu aproximativ 1%. Timpul de înjumătățire a factorului IX este de 24 de ore.

Formula de calcul a dozei de factor IX se face după formula:

$$70 \text{ kg (greutatea corporală)} \times 40 (\% \text{ din nivelul dorit}) = 2800 \text{ unități de factor IX}$$

Se administrează i.v. într-un ritm de max. 3 ml/min.

Perfuzarea concentratului complex protrombinic poate provoca o activare a sistemului de coagulare, existând pericolul de tromboză. Preoperator se adaugă la concentrat protrombinic doze mici de heparină care va active antitrombina III și va reduce astfel hipercoagulabilitatea.

2. Plasmă proaspătă congelată (PPC) – nu este însă tratamentul de elecție. Se administrează numai dacă nu este disponibil factor IX, în situații de maximă urgență. Un nivel de 15-20% se obține dificil, printr-o administrare de 15-20 ml/kg PPC, adică peste 1 litru PPC la un adult, ca doză de start.

3. Agenții anti-fibrinolitici – se utilizează doar ca agenți adjuvanți. Dacă se utilizează concentrat complex protrombinic, agenții anti-fibrinolitici se vor evita pentru a nu crește riscul de tromboză.

Conduita pre- și intraoperatorie se suprapune practic celei descrise la hemofilia B.

BOALA VON WILLEBRAND

Boala Von Willebrand se datorează unei anomalități a factorului von Willebrand, care este o proteină sintetizată de către megacariocite și de către celulele endoteliale. Acest factor are următoarele funcții:

- servește ca suport pentru aderarea trombocitelor de colagen
- participă la procesul de agregare trombocitară, contribuind la formarea cheagului
- protejează și stabilizează factorul VIII. Funcția sa fiind legată de acest factor, se justifică tratarea bolii în cadrul hemofiliilor.

Boala Von Willebrand este o boală congenitală, cu transmitere autosomal dominantă, afectând ambele sexe.

Diagnostic

Diagnosticul se pune prin tendința la sângerări spontane: epistaxis, hemoragii la nivelul mucoaselor, de gravitate mai redusă decât în cazul hemofiliei A.

Examinările de laborator arată:

- prelungirea timpului de sângerare
- creșterea APTT
- număr normal de trombocite
- scăderea nivelului plasmatic de Factor VIII.

Tratament

Tratamentul de pregătire preoperatorie dar și de tratament specific se face cu:

1. Desmopresină - este opțiunea de elecție, cu grad de recomandare B, bazat pe evidență II-a.
2. Concentrat de factor VIII – administrarea

singulară nu este însă eficientă: indicat în absența eficienței DDAVP. Formele înalt purificate – monoclonale sau recombinante nu sunt indicate din cauza absenței FVW.

3. Crioprecipitat, - recomandarea ASA Guidelines este aceea de a fi administrat la pacienți care nu reacționează la desmopresină și la bolnavii cu boală Von Willebrand care sângerează (evidență II-3). Are risc de transmitere virală.

4. Plasmă proaspătă congelată – indicată, de asemenea, la pacienții care sângerează

5. Gama-globulină în doze mari: 1-2 g/kg timp de 1-2 zile

PERSPECTIVE

- utilizarea în hemofilia A severă (sub 1% Factor VIII), în situațiile în care se estimează că se vor utiliza postoperator cel puțin 6 zile, factor VIII, de Factor VIII recombinat (ReFacto®)

- utilizarea unui virus modificat (adeno-associated virus AAV) pentru a transfera genă normală a factorului uman de coagulare IX la pacienții cu hemofilia B severă (AAV human factor IX vector). FDA nu acceptă în prezent transferul de gene în scop comercial, fiind în derulare doar un studiu pe 14 subiecți care au primit AAV pe cale intramusculară sau intrahepatic, în artera hepatică comună sau dreaptă.

- Utilizarea de Factor IX recombinat la copii sub 6 ani, cu hemofilia de tip B, preoperator (rFIX)

PROTOCOL DE CONDUIȚĂ PRE, INTRA ȘI POSTOPERATORIE LA BOLNAVUL HEMOFILIC

1. Centrul medical trebuie să aibă capabilitatea:
a. De a determina factorul inhibitor înainte unei intervenții chirurgicale

b. De a determina seriat nivelul factorilor de coagulare pre-, intra- și postoperator

2. Procedura chirurgicală se va efectua numai după corectarea defectului de coagulare prin

administrare de factor specific până la obținerea nivelului dorit.

3. Răspunsul individual la administrare de factor de coagulare trebuie documentat preoperator

• Răspuns POZITIV – atitudinea specifică în fața prezenței inhibitorilor.

• Răspuns NEGATIV:

- Imediat înaintea procedurii – obținerea unui nivel de 80-100%

- Postoperator, cel puțin 1-2 săptămâni – menținere la cel puțin 50%

Administrare continuă este de preferat în cazul intervențiilor chirurgicale

4. Monitorizarea zilnică a coagulării

5. Menținerea unui nivel adecvat al factorilor:

• 5-7 zile după intervenții minore

• 10-14 zile după intervenții majore

• Profilaxie de 3-4 ori/săptămână, timp de 6 săptămâni pentru procedurile ortopedice

BIBLIOGRAFIE

1. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation. BJA 2004; 93:275-87.
2. Chiorean M, Copotiu S, Ghițescu I. Anestezia în raport cu afecțiunile coexistente. În Acalovschi I: Anestezie clinică, Ed Clusium, Cluj-Napoca, 2001, p.345-87.
3. Filipescu D, Luchian M, Ghenu O, et al. Factorul VII activat recombinat. Date farmacologice. RRATI 2004;11:11-20.
4. Giangrande PLF. Inhibitory antibodies. Blood Coagulation & Fibrinolysis 1996;7:134-8.
5. Hurford WE, Bailin MT, Davison JK, et al. Clinical anesthesia procedures of the Massachusetts General Hospital, Lippincott Williams, 5th ed, 1998.
6. Kelly RE, Yao FSF. Hemophilia and coagulation disorders. În Yao FSF: Anesthesiology Problem-oriented patient management, Lippincott Raven, 1998, p.763-74.
7. Menzebach A, Cassens U, Van Aken H. Strategies to reduce perioperative blood loss related to non-surgical bleeding. EJA 2003; 20:764-70.
8. Mogoșeanu A. Problemele tulburărilor de hemostază. JSRATI 1997; 2:111-23.
9. Popescu D. Hematologie clinică, Ed Medicală, București, 1994.
10. Rapaport SI. Preoperative hemostatic evaluation. Which test, if any? Blood 1993; 61:229-31.
11. Rusen L. Terapia cu NovoSeven a hemofiliei cu inhibitori. RRATI 2004; 11:33-9.
12. Samama M. Assessment of the coagulation in the perioperative setting. Refresher Course Lectures, ESA 2000, p.79-85.
13. Stoelting RK, Dierdorf SF, McCammon RL. Anesthesia and co-existing diseases, 3rd ed, Churchill Livingstone, 1993.