

Actualitati in diagnosticul si managementul tulburarilor de coagulare in trauma

Ioana Grintescu*

Introducere

Trauma multipla trebuie considerata o afectiune sistemica, care induce un raspuns inflamator generalizat, cu participarea a numeroase cascade de mediatori. Echilibrul fluido-coagulant este major afectat, cu consecinte directe asupra mortalitatii. Putem intalni intreaga paleta a modificarilor acestui sistem, de la hemoragie pana la tromboza profunda.

In primele 48 de ore de la accident, principala cauza de deces este hemoragia masiva, cu o pondere de 40%, iar in cazul pacientilor ce necesita interventie chirurgicala imediata, 80% din decese se datoreaza sangerarii difuze (1,2).

Tulburarile de hemostaza pot fi modificate si in sensul cresterii riscului de trombogeneza. In absenta unor masuri active de profilaxie, tromboza venoasa profunda apare la peste jumatate din pacientii cu trauma multipla. Desi manifestarile clinice de tromboza de obicei lipsesc, iar diagnosticul clinic este ignorat, totusi aceasta a fost evidentiata in peste 80 % din examenele anatomo-patologice. Complicatia cea mai severa este embolia pulmonara masiva care apare in 1,5-5% din cazuri si reprezinta a treia cauza de deces, in perioada tardiva postraumatica (2). In etiologia trombozei sunt implicati toti cei trei factori majori: staza sangelui, leziunea endoteliala si hipercoagulabilitatea. In plus se adauga la pacientii politraumatizati si alti factori de risc precum: leziunea medulara, fracturile de bazin, de oase lungi, transfuziile repetate, varsta inaintata, imobilizarea si spitalizarea prelungita (3,13).

* *Universitatea de Medicina si Farmacie „Carol Davila”, Clinica ATI, Spitalul Clinic de Urgenta Bucuresti; e-mail: ioana.grintescu@rospen.ro*

Parametrii clasici folositi in evaluarea hemostazei sunt: timpii de coagulare (PT, APTT, INR), numarul de trombocite (PLT), pH-ul, hemoglobina (Hb), hematocritul (Htc), fibrinogenul (Fbg), prezenta D-dimerilor, dozarea anti-trombinei III, proteinei C si S.

Timpul de protrombina evalueaza calea extrinseca a coagularii si fibrinogenul.

In testul APTT este folosit un activator de contact pentru a stimula productia de factor XIIa prin asigurarea unei suprafete pentru functia kininogenului cu greutate moleculara mica, kalikreina si factor XIIa. Aceasta activare de contact este declansata la 37°C pentru o durata specifica de timp. Calciul este adaugat apoi pentru a declansa in continuare reactiile si este masurat timpul de formare al cheagului. Sunt necesare fosfolipide pentru a forma complexe care activeaza factorul X si protrombina.

Timpii de coagulare prelungiti pot fi observati in urmatoarele situatii: deficiente de factor XII, XI, X, IX, VIII, V, II, fibrinogen, boli hepatice, deficienta de vitamina K, prezenta de heparina, lupus anticoagulant sau alti inhibitori.

Antitrombina (AT) este anticoagulantul major si este esentiala pentru heparinoterapia eficienta. Prin inhibarea proteazelor coagularii, in special trombina, F Xa, F IXa, AT previne coagularea necontrolata. Deficienta de antitrombina este asociata cu un risc crescut de boli tromboembolice.

Testul de antitrombina este folosit pentru a exclude sau a diagnostica deficienta ereditara la pacientii cu o tendinta spre tromboembolism, CID, sindrom nefrotic, boli hepatice, in tratamentul cu heparina sau concentrat de antitrombina.

Proteina C este o proteina dependenta de vitamina K, care este prezenta in plasma ca zimogen. Proteina C este activata *in vitro* de trombina in prezenta de trombomodulina. Proteina C poate fi activata *in vitro* de o fractie proteica derivata din veninul sarpelui *Agkistrodon contortrix*. Deficienta de proteina C este asociata cu tromboze venoase recurente, in special la adultii de varsta tanara. Deficientele dobandite de proteina C apar in tulburarile functiei hepatice, in tratamentul anticoagulant oral si coagulare intravasculara diseminata.

Determinarea proteinei S se face printr-un test imunologic automat imbinatattit pe baza de latex pentru determinarea cantitativa a proteinei S totale din plasma umana citratata. Proteina S este un cofactor dependent de vitamina K al proteinei C activate, implicat in efectele anticoagulante si profibrinolitice ale acesteia.

Deficienta de proteina S poate fi ereditara sau dobandita. Deficienta dobandita poate fi observata in sarcina, in cursul tratamentului cu anticoagulante orale, la folosirea de anticonceptionale orale, in bolile hepatice, la nou-nascuti

si in alte conditii clinice. Deficienta de proteina S a fost asociata cu un risc crescut de a dezvolta tromboembolism venos, mai ales la persoanele tinere.

Pentru determinarea rezistentei la proteina C activata (PCA) poate realiza testul APCRV. Aceasta rezistenta este produsa in 95% din cazuri de mutatia factorului V:Q506 (factor V Leiden). Prin acest test se poate exclude cea mai frecventa cauza congenitala de hipercoagulabilitate.

Tulburarile de hemostaza in trauma multipla

Echilibrul fluido - coagulant este un ansamblu de fenomene fiziologice ce include pe de o parte hemostaza, care asigura prevenirea si oprirea sangerarilor, iar pe de alta parte fibrinoliza, care limiteaza trombozarea vasului lezat. Exista in permanenta un echilibru dinamic intre mecanismele hemostatice pe de o parte si mecanismele anticoagulante fiziologice, sistemul fibrinolitik pe de alta parte.

Faza post-traumatica precoce se caracterizeaza prin risc de sangerare masiva. Aceasta se poate datora in primul rand leziunilor vaselor mari, la care sanctiunea terapeutica este interventia chirurgicala precoce. In al doilea rand, sangerarea poate fi difuza, necontrolabila chirurgical - coagulopatia posttraumatica. De cele mai multe ori, in practica, hemoragia masiva se datoreaza unei combinatii intre sangerarea chirurgicala si coagulopatie, aceasta asociere complicand diagnosticul si tratamentul, influentand in mod nefavorabil prognosticul acestor pacienti.

Coagulopatia apare imediat dupa injurie la o proportie importanta din pacienti (25-35%). Cu cat severitatea leziunilor este mai mare, cu atat riscul de dezvoltare al coagulopatiei creste. Practic, coagulopatia reprezinta un factor de risc independent de predictie a mortalitatii (4).

La pacientul traumatic, dezvoltarea coagulopatiei este multifactoriala. Mecanismul acesteia este complex si include:

- coagulopatia de consum
- hipotermia
- acidoza
- hiperfibrinoliza
- modificarile reologice ale sangelui - anemia acuta si coagulopatia de dilutie - cu o componenta iatrogena importanta, avand in vedere, mai ales, complicatiile legate de transfuzia masiva de sange si derivate (5).

In trauma se vorbeste de asa-zisul „triunghi al mortii”, reprezentat de coagulopatie, hipotermie si acidoza, cele trei conditii patologice potentandu-se reciproc si crescand foarte mult riscul de deces prin sangerare.

Fiecare situatie mentionata are prin ea insasi impact direct asupra hemostazei, identificarea concomitenta a acestor circumstante agravante, creste

exponential riscul de hemoragie si deces. O atentie deosebita, din punctul de vedere al riscului dezvoltarii coagulopatiei, trebuie acordata pacientilor cu anumite pattern-uri lezionale. Pacientii cu traumatism cranio-cerebral sever, injurie pulmonara sau hepatica severa au risc crescut de aparitie rapida a tulburarii de coagulare, datorita eliberarii crescute de tromboplastina tisulara din tesutul lezat in circulatia sistemica (6-8).

Avand in vedere fiziopatologia complexa a tulburarilor de hemostaza in trauma multipla, rezumate mai sus, cu riscul evolutiei rapide si imprezivable de la tablou protrombotic la sangerare si invers, tratamentul acestor pacienti nu este inca standardizat si nu exista o atitudine unanim acceptata. Fiecare masura terapeutica in parte, adaptata unui anumit moment, poate deveni ulterior nociva sau poate induce complicatii. De exemplu terapia profilactica, antitrombotica poate precipita o sangerare acuta sau invers, tratamentul hemostatic poate induce o complicatie trombotica.

Trombelastografia su trombelastometria

Apresiasi statusului coagulant este adesea dificila prin utilizarea testelor clasice de coagulare – timpul de protrombina, timpul de tromboplastina partial activata, INR etc., deoarece acestea surprind procesul de coagulare doar intr-o faza statica, fara a reusi diagnosticul exact al verigii lipsa din lantul hemostazei si cum in trauma multipla exista o alterare dinamica a functiei coagularii, aceste teste au valoare practica tot mai redusa, in circumstantele unei hemoragii masive.

Trombelastografia (TEG) a fost descrisa pentru prima oara de Hartert in 1948 si este o metoda de monitorizare globala a coagularii, care traduce grafic intregul proces al formarii cheagului si continua si dupa formarea acestuia cu evaluarea lizei si retractiei cheagului. TEG consta practic in masurarea proprietatilor vasco-elastice ale sangelui, care coaguleaza intr-un mediu ce incearca sa reproduca fluxul sanguin venos. Aceste modificari ale vascozitatii datorate formarii cheagului sunt traduse grafic sub forma trombelastogramei si dau informatii asupra cineticii formarii cheagului, stabilitatii si fermitatii lui. Studiarea cineticii furnizeaza informatii despre trombocite si factorii de coagulare, iar soliditatea si stabilitatea cheagului ilustreaza eficienta procesului de hemostaza. Intrucat masoara fermitatea si elasticitatea cheagului, trombelastografia este sensibila la toate interactiunile componentelor plasmatice si celulare ale coagularii si fibrinolizei. TEG masoara *in vitro* timpul pana la initierea formarii cheagului, dezvoltarea sa ulterioara, soliditatea si retractia acestuia. TEG furnizeaza astfel informatii pretioase despre procesul de fibrinoliza. Prin adaugarea unei enzime, heparinaza, care degradeaza heparina – este estimata functia reala, de fond, a coagularii.

TEG este o metoda eficienta, rezultatele fiind practic instantanee, ce poate urmări procesul coagulării în dinamica ceea ce permite abordarea terapeutică rapidă și corectă din punct de vedere etiologic: se poate diagnostica astfel care din componentele procesului de hemostază este deficitar: trombocitele, factori de coagulare sau fibrinoliza.

Există la ora actuală două mărci înregistrate de trombelastografe: TEG, comercializat de Hemoscope Corporation, USA și ROTEM, sau trombelastometru rotational, comercializat de Pentapharm GmbH, Germania, metoda folosită și în clinica noastră.

Tehnologiile TEG și ROTEM sunt comparabile și au rezultate similare, dar nomenclatura și valorile de referință diferă. Repetabilitatea măsurătorilor cu ambele aparate s-a demonstrat a fi acceptabilă, dacă sunt făcute conform manualului de utilizare.

TEG măsoară proprietățile fizice ale cheagului prin utilizarea unei cupe cilindrice în care este introdus sângele și care oscilează cu un unghi de $4^{\circ}45'$. Fiecare ciclu rotational durează 10 secunde. În proba de sânge este introdus un piston suspendat printr-un fir de torsiune. Pe măsură ce se formează și se întărește cheagul, rotația cupei se transmite pistonului din ce în ce mai greu. Pe măsură ce cheagul se lizează în procesul de fibrinoliză, această rotație se transmite pistonului mai ușor, invers decât în procesul de formare a cheagului. Mișcările de rotație transmise pistonului sunt convertite în semnale electrice de către un transductor și sunt figurate grafic.

Trombelastografia rotatională (ROTEM)

ROTEM înalță unele neajunsuri ale TEG, în special susceptibilitatea la șocurile mecanice. Transmiterea semnalului de la piston se face cu ajutorul unui detector optic, nu cu un fir metalic și mișcările sunt inițiate de către piston, nu de către cupă. Mișcarea acestuia este tradusă grafic cu ajutorul computerului, care converteste amplitudinea rotatională, realizând imaginea TEG. Fermitatea cheagului de 0 mm reprezintă rotația neobstruată a pistonului, în timp ce fermitatea de 100 mm reprezintă blocarea totală a mișcării pistonului (vezi figura nr.1).

Prin această metodă sunt măsurate și reprezentate grafic:

- timpul inițial până la formarea inițială a fibrinei
- cinetica formării fibrinei și dezvoltării cheagului
- fermitatea și stabilitatea cheagului
- procesul de fibrinoliză

Studiile care au comparat tehnicile vasco-elastice cu testele de coagulare de rutină (de ex. ACT) au arătat tendințe similare, deși există o corelație mai fidelă între ROTEM și numărul/funcția trombocitelor și valoarea fibri-

nogenului. Spre deosebire de TEG, ROTEM este mai puțin sensibil la vibrații și se poate transporta ușor la patul bolnavului. TEG/ROTEM permit punerea diagnosticului de hiperfibrinoliză la pacienții cu sângerare. Avantajul major al ROTEM este că permite diagnosticul diferențial între mecanismele fiziopatologice ce stau la baza coagulopatiei asociate traumei. Validarea ROTEM a fost făcută recent pe un model de coagulare sistemică activată (9).

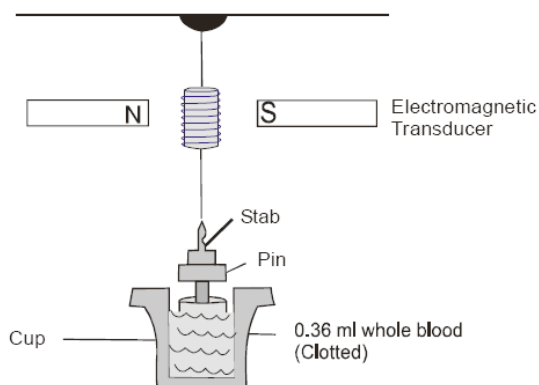


Fig. 1. Tehnica ROTEM (10)

Formarea cheagului este reprezentată grafic (cu ajutorul computerului) sub forma clasică de țigară caracterizată prin 5 parametri (vezi figura nr.2):

1. **R = CT** (clotting time) - perioada de la începerea testului până la formarea fibrinei (furnizează informații despre funcția factorilor de coagulare sau heparinizare)
2. **k = CFT** (clot formation time) - perioada de la începerea formării cheagului până la atingerea unei amplitudini de 20 mm (reprezintă dinamica formării cheagului ce furnizează informații despre funcția de polimerizare a fibrinei, funcția trombocitelor, factorul XII, heparinizare)
3. **unghiul α** - unghiul orizontalei cu tangenta la corpul TEG (reprezintă rapiditatea formării și interacțiunii filamentelor de fibrină)
4. **MA = FMC** - amplitudinea maximă - reprezintă fermitatea maximă a cheagului și este dependentă de numărul și funcția trombocitelor și de interacțiunea lor cu filamentele de fibrină
5. **MA60 = CLI 60** - (clot lysis index at 60 minutes after CT) reprezintă rata reducerii amplitudinii după 60 de minute și furnizează informații despre stabilitatea cheagului și indexul de liza a cheagului după 60 de minute

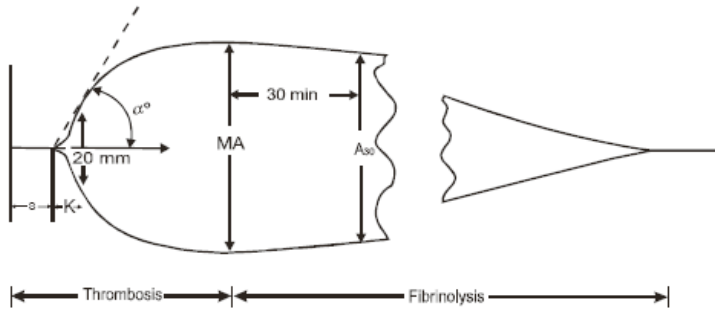


Fig. 2. Aspectul normal al ROTEM (10)

Interpretarea rezultatelor:

R (CT) prelungit cu peste 100% - risc de sangerare

k (CFT) 30-160 sec: valoare normala (test dependenta)

k (CFT) > 1,5 x normal: hemostaza buna, dar cu reducerea rezervei coagulante

k (CFT) > 2 x normal: risc de sangerare

k (CFT) intre 2 si 2,5 x normal: risc crescut de sangerare

k (CFT) > 2,5 x normal: practic fara hemostaza

AM (FMC) 50-72 mm: valoare normala

AM (FMC) > 72 mm: status hipercoagulant

AM (FMC) 46-49 mm: hemostaza buna, dar cu reducerea rezervei coagulante

AM (FMC) 45-40 mm: risc de sangerare

AM (FMC) 39-30 mm: risc crescut de sangerare

AM (FMC) < 30 mm: practic fara hemostaza

Exista mai multe teste care se fac cu ajutorul ROTEM:

a. **EXTEM** este un test de baza, care utilizeaza factor tisular recombinat (asemanator cu timpul de protrombina) pentru activarea procesului de coagulare si generarea rapida a cheagului; ofera informatii despre activarea initiala si dinamica formarii cheagului (EXTEM CT) si prin aceasta detecteaza deficite de factori de coagulare sau prezenta unor anticoagulanti (la o valoare de peste 80 secunde este necesara administrarea de plasma proaspata congelata - PPC sau concentrat de protrombina); fermitatea maxima a cheagului (EXTEM MCF) ofera informatii despre fermitatea si stabilitatea maxima a cheagului dependenta de numarul de plachete si de valoarea fibrinogenului.

b. **FIBTEM** este un test de prima linie la pacientul cu trauma, simultan cu

EXTEM; este un EXTEM la care se adauga un inhibitor plachetar (cito-calazina D) si masoara contributia fibrinogenului la fermitatea cheagului (FIBTEM MCF); o valoare scazuta indica necesitatea administrarii de concentrat de fibrinogen, iar o valoare normala, in prezenta unui EXTEM MCF scazut indica necesitatea administrarii de concentrat plachetar.

- c. **APTEM** este un EXTEM la care se adauga aprotinina si permite evaluarea cantitativa a fibrinolizei si estimarea eficacitatii terapeutice a agentilor antifibrinolitici. Orice ameliorare a timpilor de formare a chegului in APTEM comparativ cu EXTEM indica un grad de hiperfibrinoliza.
- d. **INTEM** foloseste un activator de contact (asemanator aPTT) si investigheaza in ansamblu statusul coagularii;
- e. **HEPTEM** este un INTEM la care se adauga heparinaza si evalueaza prezenta unor anticoagulanti; folosirea simultana a INTEM si HEPTEM permite monitorizarea eficientei heparinoterapiei.

INTEM si HEPTEM sunt teste de a doua linie la pacientul traumatizat, spre deosebire de EXTEM si FIBTEM, care sunt de prima linie.

In tabel nr. 1 sunt sumarizate testele ROTEM:

Tab. 1. Testele ROTEM

NUME	Principiu	Informatiile furnizate
EXTEM	Activare extrinseca blanda, sensibilitate la heparinizare moderata/reduca	Screening general: functie plachetara, factori de coagulare, anticoagulanti (INTEM - heparinizare), fibrinoliza
INTEM	Activare intrinseca blanda, sensibilitate ridicata la heparinizare	
HEPTEM	Neutralizare a heparinei Metoda INTEM modificata	Evaluare a sistemului coagularii fara influenta heparinei (comparatie cu INTEM)
APTEM	Inhibare a fibrinolizei Metoda EXTEM modificata	Confirmare a hiperfibrinolizei Evalueaza <i>in vitro</i> daca aprotinina corecteaza coagulopatia
FIBTEM	Inhibare plachetara Metoda EXTEM modificata	Evaluare specifica a calitatii fibrinei Diferentiere intre functia plachetara si formarea fibrinei

La ora actuala tehnicile vasco-elastice se folosesc cu precadere in chirurgia cardiaca si hepatica majora, dar s-au dovedit utile si in alte situatii clinice: la pacientii cu hemoragie masiva, la cei cu status hipo- sau hipercoagulant (cum sunt cei cu trauma multipla), ca si in monitorizarea tratamentului cu

agenti anti- sau procoagulanti. Avantajul acestor tehnici este ca masoara in timp record, la patul bolnavului sau in sala de operatie, intregul proces de coagulare, incepand cu formarea fibrinei si continuand cu retractia cheagului si liza acestuia. Masuratorile se fac la temperatura corpului (intre 22 si 42°C) si nu necesita prezenta specialistului in medicina de laborator (11,12).

Parametrii masurati de catre aparatul existent in dotarea clinicii noastre sunt: unghiul α (cu valori normale 63-83°), CT – clotting time (timpul de sangerare, cu valori normale 35-80 sec), CFT – clotting formation time (timpul pana la obtinerea unui cheag cu diametrul maxim de 20 mm, cu valori normale 30 – 160 sec), MCF – maximum clot firmness (diametrul maxim al cheagului, cu valori normale 50-72 mm).

Interpretarea rezultatelor se face astfel:

- riscul de sangerare datorita coagulopatiei apare daca CT sau CFT sunt mai mari decat de doua ori valoarea normala, sau daca MCF este redusa < 45 mm;
- hemostaza buna, dar cu o scadere a rezervei de factori de coagulare apare daca $2 \times \text{normal} > \text{CFT} > 1,5 \times \text{normal}$, sau $49 \text{ mm} > \text{MCF} > 45 \text{ mm}$
- statusul hipercoagulant este definit de o valoare a MCF > 72 mm, sau un unghi $\alpha > 83^\circ$

In Figura nr. 3 sunt ilustrate cateva dintre aspectele tipice ale TEG in diferite circumstante patologice, ce pot ajuta orientarea rapida in practica clinica.

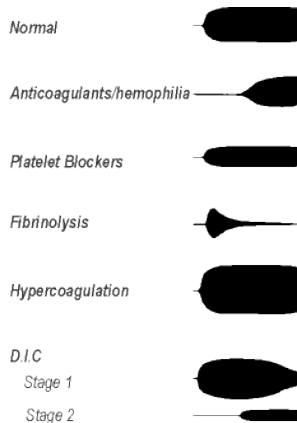


Fig. 3. Aspecte tipice ale ROTEM in diferite circumstante patologice (9)

Evaluarea coagulopatiei posttraumatice

Pe baza parametrilor clasici ce caracterizeaza coagularea si a celor furnizati de ROTEM se poate stabili un scor de cuantificare a coagulopatiei posttraumatice, ce a inceput sa fie utilizat in clinica noastra – vezi Tab. 2.

Tab. 2. Scor de cuantificare al coagulopatiei posttraumatice

Parametru	1 punct	2 puncte	3 puncte
PLT ($/\mu\text{l}$)	> 80,000	50,000-80,000	< 50,000
PT (sec)	< 1,5 N	1,5-2 N	> 2 N
APTT (sec)	< 1,5 N	1,5 – 2 N	> 2 N
INR	< 1,5	1,5 – 2	> 2
CT (sec)	<1,5 N	1,5 – 2 N	> 2 N
CFT (sec)	< 1,5 N	1,5 – 2 N	> 2 N
MCF (mm)	> 49 mm	45-49 mm	< 45 mm

Severitatea coagulopatiei se stabileste astfel:

- risc de sangerare: 8-14 puncte
- coagulopatie: \geq 15 puncte
- coagulopatie severa: > 18 puncte

Tratamentul coagulopatiei posttraumatice

Principiile de tratament in hemoragia acuta din trauma trebuie sa aiba in vedere coexistenta celor doua entitati distincte: sangerarea chirurgicala si coagulopatia. Ca principiu general, interventia hemostatica trebuie secundata de stabilizarea hemodinamica. Inlocuirea volumului sanguin pierdut si corectarea volumului sanguin circulant efectiv se face cu cristaloi si coloizi in raport de 2/1, existand recomandarea utilizarii HAES 130/0,4 (Voluven®), demonstrat fiind faptul ca impactul sau pe coagulare este minim. (14,15,16). Repletia volemica trebuie facuta concomitent cu incalzirea pacientului (15). Scopul final al resuscitarii va fi imbunatatirea microcirculatiei, cu ameliorarea acidozei lactice si a deficitului de baze.

Corectarea anemiei se face la un hematocrit < 21-24% cu masa eritrocitara. Pacientii fara afectiuni cardiopulmonare preexistente pot tolera o hemoglobina de 6-7 g/dL in conditiile mentinerii euvolemiei. Managementul transfuzional al pacientului traumatizat trebuie sa mentina o hemoglobina mai mare de 6 g/dl la pacientii anterior sanatosi si mai mare de 8-10 g/dl

la cei cu afectiuni cardiovasculare preexistente. Cu exceptia unor patologii specifice preexistente (afectiuni hepatice cu deficit de factori de coagulare, tratament cu anticoagulante orale, trombocitopenii, hemofilii, boala von Willebrand etc.) celelalte componente sanguine se administreaza doar in transfuziile masive, dupa administrarea a 6-10 unitati de masa eritrocitara (MER). In hemoragiile masive in care administrarea rapida a 2000 ml cristalozii nu reuseste restabilirea functiilor vitale, se administreaza de urgenta sange O pozitiv pentru barbati si O negativ pentru femei si se comanda simultan sange serotipat, incercand limitarea cat mai mult posibil a administrarii sangelui O universal. La pacientii cu hemoragie activa trebuie mentinuta o trombocitemie de > 100.000 pe mm^3 si un timp de protrombina (PT) < 16 secunde. Un nivel al fibrinogenului de $< 100\text{mg/dl}$ impune administrarea de crioprecipitat. Mult mai importanta insa si adesea trecuta cu vederea este disfunctia plachetara indusa de hipotermie. Aceasta nu poate fi obiectivata paraclinic, fiind reversibila la incalzire (probele de laborator se lucreaza la 37°C) si contribuie inca in foarte mare masura la cresterea morbiditatii si mortalitatii pacientului politraumatizat prin inducerea unor sangerari difuze, la nivelul tesuturilor traumatizate, a locurilor de punctie si a campului chirurgical. Incalzirea pacientului prin administrarea tuturor lichidelor perfuzabile la 37°C si utilizarea paturilor cu aer cald este extrem de importanta in combaterea hipotermiei.

Un element important este tratamentul cu substituenti ai factorilor de coagulare.

Corectarea deficitului de factori ai coagularii se face cu:

- PPC 10-15 ml/kgc, daca aPTT si PT se prelungesc de 1,5 x normal
- Masa trombocitara 1-2 U/ 10kgc la trombocite $< 50,000/\text{mm}^3$
- Crioprecipitat 1-2 U/ 10 kgc, la fibrinogen $< 1\text{g/l}$
- Fibrinogen la scaderea nivelului plasmatic $< 1\text{g/l}$

Terapia hemostatica este cea mai controversata treapta terapeutica in contextul traumei multiple, in care exista sangerare masiva pe un teren protrombotic. S-au recomandat pentru efectele antifibrinolitice aprotinina (Trasylol, Gordox), analogi de lizina (EACA, acid tranexanic), dar efectul acestei medicatii este deocamdata controversat si nejustificat (18).

In ultimii ani se discuta despre efectele desmopresinei asupra factorului von Willebrand - FvW (creste expresia lui pe suprafata celulei). Din acest motiv ea a fost introdusa si utilizata in unele protocoalele terapeutice pentru trauma multipla.

Referindu-ne la noua generatie de agenti hemostatici, trebuie sa ne oprim asupra factorului VII activat si recombinat (Novoseven®), care a facut obiectul a numeroase studii si este inca mult discutata oportunitatea introducerii sale in tratamentul coagulopatiei posttraumatice.

Recent a fost publicat un ghid de utilizare a Novoseven-ului® in cazul sangerarii necontrolabile, ca ultima solutie terapeutica pentru pacientii cu sanse reale, dupa esecul tratamentului conventional. Acest ghid se bazeaza pe studiile si recomandările Grupului Israelian pentru sangerarea masiva din trauma multipla, condus de Martinovitz (17). Astfel, indicatiile de utilizare a medicamentului sunt:

- la pacientii la care nu este posibila hemostaza chirurgicala;
- sangerarea continua in panza si dupa interventie (fractura de bazin, leziune intraperitoneala, leziuni ale extremitatilor);
- la pacienti care asociaza coagulopatie confirmata de testele de laborator si care necesita cantitati mari de masa eritrocitara ($> 8U$ MER).

Se va incepe tratamentul conventional, care este obligatoriu (tratament de substitutie de factori, corectarea acidozei si hipotermiei), dupa care se administreaza $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ Novoseven®. In conditiile in care sangerarea continua la 2 ore, se poate repeta o a doua doza, tot de $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ dupa care este obligatoriu controlul chirurgical. Exceptie fac cei la care sangerarea prin trauma apare pe fondul unei patologii anterioare, pentru care se administreaza terapie anticoagulanta. Nu se administreaza niciodata la cei cu acidoza metabolica severa, inainte de corectarea acesteia, la cei cu hipofibrinogenemie ($< 100 \text{ mg}/\text{dl}$), cu trombocitopenie ($< 30.000/\text{mm}^3$) sau la cei care au necesitat resuscitare cardio-respiratorie.

Pe baza scorului de coagulopatie prezentat mai sus, precum si pe baza recomandarilor din literatura, am elaborat un algoritm de diagnostic si tratament menit sa identifice tintit tulburarea de hemostaza si sa o corecteze diferentiat si specific, evitand astfel administrarea nejudicioasa sau abuziva de produși de substitutie sanguina.

Astfel, pentru un scor de coagulopatie ≥ 15 si (cel putin una dintre urmatoarele):

- trombocite $< 80.000/\text{mm}^3$ → se administreaza concentrat trombocitar ($1U$ creste numarul plachetelor cu aproximativ $10.000/\text{mm}^3$);
- TEG – MCF $< 45 \text{ mm}$, FIBTEM normal → se administreaza crioprecipitat (fibrinogen);
- TEG – MCF $< 45 \text{ mm}$, FIBTEM $< 45 \text{ mm}$ → se administreaza concentrat trombocitar;
- PT, APTT, INR, CT, CFT $> 2 \times$ normal (oricare dintre acestia) → se administreaza PPC;
- trombocite $> 50.000/\text{mm}^3$, FIBTEM $45\text{--}49 \text{ mm}$, sangerare difuza manifesta clinic → se administreaza $90 \mu\text{g}/\text{kg}$ rFVIIa (Novoseven®), urmata de inca una sau doua doze de $90 \mu\text{g}/\text{kg}$, administrate la 1 si respectiv 3 ore de la prima doza (maxim 3 doze).

Discutii

Patologia traumatica este responsabila pentru varful de mortalitate la grupa de varsta 1-45 de ani. Mortalitatea datorata traumei depaseste mortalitatea produsa prin boli cardiovasculare si cancer la un loc, la acest grup de varsta. Incidenta accidentelor rutiere este intr-o crestere dramatica in Romania, cel mai frecvent implicati fiind pacientii tineri. Imbunatatirea sistemelor de interventie prespital si progresul mijloacelor de terapie intensiva a dus la supravietuirea si admiterea in sectiile de terapie intensiva a unor pacienti cu scoruri traumatice extrem de ridicate, facand din salvarea acestora adevarate „pietre de incercare” pentru echipele medicale din centrele de trauma. Principala cauza de deces a acestor pacienti traumatizati ramane in continuare hemoragia.

Se stie ca administrarea de sange si preparate de sange este grevata de o semnificativa mortalitate si morbiditate, fapt ce a coborat semnificativ pragul transfuzional la valori ale hemoglobinei sub 7g/dl pentru pacientii fara afectiuni cardiovasculare si pulmonare preexistente. Dintre preparatele de sange cel mai des utilizate si cu o semnificativa morbiditate este plasma proapata congelata, preparatul de sange care este de altfel cel mai frecvent administrat nejustificat la pacientii cu hemoragie importanta. Nu trebuie uitat ca in hemoragie trebuie administrate in principal eritrocite (masa eritrocitara) pentru capacitatea acestora de transport a oxigenului, iar celelalte componente ale sangelui (plasma, crioprecipitatul, concentratul de factori ai coagulare si masa plachetara) pentru refacerea statusului coagulant – terapie de substitutie.

O alternativa foarte valoroasa a terapiei transfuzionale este autotransfuzia, prin folosirea unor dispozitive de recuperare a sangelui autolog. Utilizarea acestora reduce mult din morbiditatea asociata transfuziilor masive prin evitarea riscurilor infectioase, dar si a imunosupresiei si afectarii pulmonare induse de acestea. Eritrocitele salvate si autotransfuzate au de regula o durata mai mare de viata contribuind astfel si la scaderea necesarului transfuzional in perioada ulterioara de management a pacientului politraumatizat.

Concluzii

Hemostaza este un proces extrem de complex ce implica interactiunea dintre peretele vascular, celulele sanguine, proteine de adeziune, elemente reostatice, factori de coagulare si inhibitorii acestora, enzime fibrinolitice si inhibitori ai fibrinolizei, agenti medicamentosi.

Alterarile complexe ale echilibrului fluido-coagulant la pacientul politraumatizant necesita o evaluare care poate fi uneori extrem de dificila, avand in vedere implicarea tuturor etapelor acestui sistem, la randul lui deosebit

de complex. La bolnavul politraumatizat pot fi intalnite alterari ale tuturor etapelor echilibrului fluido-coagulant, de la etapa vasculara si pana la faza reologica. Aceste alterari constituie pe de o parte posibile explicatii fiziopatologice ale manifestarilor trombo-hemoragice, iar pe de alta parte influenteaza metodele de explorare paraclinica.

Tulburarile de coagulare reprezinta unul din mecanismele sangerarii in trauma, sunt foarte complexe si dificil de monitorizat. Alaturi de acidoza metabolica si de hipotermie, tulburarile coagularii constituie triada clasica "letală", a carei prezenta duce la o evolutie nefavorabila. Manifestarile trombotice sunt de asemenea frecvent intalnite si complica evolutia politraumatizatorilor. In absenta unor masuri active de profilaxie, tromboza venoasa profunda apare la peste jumătate din pacientii cu trauma multipla. Existenta unei trombofilii congenitale se poate adauga acestor conditii predispozante la tromboza, ducand la o evolutie nefavorabila. Evaluarea acestui status pretrombotic este destul de greu de realizat in conditiile dereglarilor complexe ale coagularii si fibrinolizei, dar este foarte util de stiut daca exista o conditie predispozanta la tromboza anterioara traumei.

In timp ce testele de coagulare clasice furnizeaza informatii doar despre factorii de coagulare si eventual se pot folosi pentru monitorizarea tratamentului anticoagulant, TEG reflecta procesul de coagulare in dinamica, iar prin utilizarea acestor reactivi se poate identifica si trata cauza in mod specific.

Testele efectuate de ROTEM reprezinta la ora actuala cea mai buna metoda de monitorizare a hemostazei la pacientul cu hemoragie masiva. Avantajul major al ROTEM este ca permite diagnosticul diferential intre mecanismele fiziopatologice ce stau la baza coagulopatiei asociate traumei. ROTEM este un predictor precoce al necesitatii transfuziei de sange si derivate la pacientii cu trauma nepenetranta si un indicator al necesitatii reexplorarii chirurgicale de urgenta, atunci cand nu este identificata nicio tulburare de coagulare.

Costurile directe ale testelor de coagulare de rutina si ale testelor ROTEM sunt comparabile, in plus acestea din urma pot scurta timpul de operatie, reduce numarul de reinterventii chirurgicale, optimizeaza transfuzia de sange si derivate, prin toate acestea se reduc considerabil costurile indirecte legate de managementul terapeutic al pacientului traumatic cu hemoragie severa.

BIBLIOGRAFIE

1. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, Simons RK, Fortlage DA, Hollingsworth-Fridlund P, Hoyt DB. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998; 186:528-33.
2. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38:185-93.
3. Sørensen JV, Rahr HB, Jensen HP, Borris LC, Lassen MR, Ejstrup P. Markers of coagulation and fibrinolysis after fractures of the lower extremities. *Thrombosis Research* 1992; 65:479-86.
4. MacLeod JBA. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J of Trauma* 2003; 55:39-44.
5. Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *J of Trauma* 2003; 54:1127-30.
6. Sørensen JV. Levels of fibrinolytic activators and inhibitors in plasma after severe trauma. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1994; 5:43-9.
7. Sørensen JV, Jensen HP, Rahr HB, Borris LC, Lassen MR, Fedders O, Haase JP, Knudsen F. Haemostatic activation in patients with head injury with and without simultaneous multiple trauma. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1993; 53:659-65.
8. Borris LC, Sørensen JV, Jensen HP, Rahr HB, Lassen MR, Fedders O, Haase JP, Knudsen F. Fibrinogen and fibrin derivatives in traumatized patients: Relation to injury severity and posttraumatic pulmonary dysfunction. *Haemostasis* 1993; 23(2):91-7.
9. Wenker OC, Wojciechowski Z, Sheinbaum R, Zisman E. Thrombelastography. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2000; 1: 3.
10. Narani KK. Trombelastography in the perioperative period. *Indian Journal Anaesth* 2005; 49(2):85-95.
11. Petroianu GA, Liu J, Maleck WH, Mattinger C, Bergler WF. The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch, or Ringer's solution on Thrombelastograph. *Anesth Analg* 2000; 90:795-800.
12. Aucar JA, Norman P, Whitten E, Granchi TS, Liscum KR, Wall MJ, Mattox KL. Intraoperative detection of traumatic coagulopathy using the activated coagulation time. *Shock* 2003; 19:404-7.
13. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, Simons RK, Fortlage DA, Hollingsworth-Fridlund P, Hoyt DB. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998; 186:528-33.
14. Ekseth K, Abildgaard L, Vegfors M, Berg-Johnsen J, Engdahl O. The in vitro effects of crystalloids and colloids on coagulation. *Anaesthesia* 2002; 57:1102-8.
15. Jamnicki M, Zollinger A, Seifert B, Popovic D, Pasch T, Spahn DR. Compromised blood coagulation: an in vitro comparison of hydroxyethyl starch 130/0.4 and hydroxyethyl starch 200/0.5 using thrombelastography. *Anesth Analg* 1998; 87:989-93.
16. Entholzner EK, Mielke LL, Calatzis AN, Feyh J, Hipp R, Hargasser SR. Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:1116-21.
17. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Crit Care* 2006; 10(4):R120.
18. Gentilello LM, Pierson DJ. Trauma critical care. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 604-7.