

GHID DE EVALUARE PREOPERATORIE A RISCULUI HEMORAGIC

Daniela Filipescu

Multă vreme s-a crezut că evaluarea preoperatorie sistematică a hemostazei poate să depisteze anomalii care să permită prevenirea complicațiilor hemoragice perioperatorii. Încă din anii '70 se știe însă că acestea nu se corelează cu testele perioperatorii (1). În ultimii ani riscul hemoragic perioperator a scăzut dramatic și lipsa de predictibilitate a testelor de laborator a restrâns indicațiile efectuării de rutină a acestora (2). A crescut însă interesul pentru evaluarea riscului trombotic care, în prezent, este considerat mai periculos decât cel hemoragic (3).

În continuare vom prezenta un ghid de evaluare preoperatorie a riscului hemoragic bazat pe evidențele medicale publicate în literatura de specialitate. În a doua parte a capitolului ne vom referi la strategia la pacienți cu anomalii hemostatice congenitale sau dobândite.

Evaluarea preoperatorie a riscului hemoragic cuprinde anamneza, examenul clinic și testarea de laborator (4).

ANAMNEZA.

Majoritatea bolnavilor cu tendință la hemoragie poate fi depistată cu ajutorul unei anamneze amănunțite (5). Ea trebuie să obțină răspunsul la următoarele întrebări:

1. Prezintă pacientul un risc hemoragic?
2. Este acest risc datorat unui deficit de factori ai coagulării sau unui deficit plachetar?

Medic primar ATI
Șef lucrări UMF Carol Davila
Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C. Iliescu"

3. Este acest deficit congenital sau dobândit?

1. Riscul hemoragic poate fi apreciat pe baza unor întrebări care au ca scop identificarea unor sângerări, a frecvenței și gravității acestora în antecedentele personale sau heredo-colaterale ale pacientului (5). Calitatea anamnezei poate fi îmbunătățită prin completarea de către pacient a unui chestionar, înainte de vizita preanestezie. Informațiile importante pentru competența hemostatică a pacientului se referă la episoadele traumatice și chirurgicale, istoricul familial, bolile asociate și medicația care poate să interfereze coagularea.

2. Diagnosticul diferențial al tulburărilor hemostazei primare și al coagulopatiilor se poate face pe baza caracteristicilor antecedentelor hemoragice (tabelul 1). Acestea nu sunt însă specifice și, uneori, pot fi intricate. Astfel, în boala von Willebrand severă, hemoragiile îmbină trăsăturile hemoragiilor din trombopatii și deficite factoriale (4).

Anomaliile hemostatice primare se caracterizează prin hemoragii spontane sau imediat după un traumatism minor și sunt de tip: purpura echimotică, peteșii, hemoragii mucoase, în particular bucale, hemoragii ale fundului de ochi sau cerebro-meningee (6). În trombocitopenii, boala von Willebrand și tele-angiectazia hemoragică ereditară sunt frecvente hemoragiile mucoase de tip epistaxis, genito-urinare și digestive. Pacienții cu boală Willebrand, datorită variabilității bolii, au însă o hemostază impredictibilă (7).

Caracteristicile hemoragiilor datorate deficitelor hemostazei primare sau secundare (4)

Manifestări		Hemostaza primară (afectare trombocitară)	Hemostaza secundară (tulburări de coagulare)
Instalarea sângerării după traumă sau intervenție chirurgicală		imediat	tardiv
Elemente clinice	petesii sângerarea mucoaselor echimoze, hematoame hemartroze	Da Spontană Da Nu	Nu După traumă Da Da

Anomaliile coagulării se caracterizează prin sângerări întârziate, care apar la câteva ore după un traumatism minor și sunt localizate profund, la nivelul țesuturilor de susținere, putând cuprinde și spațiile aponevrotice, retroperitoneul sau viscerele abdominale (6, 8). Sângerările sunt excesive, prelungite și recurente (7). Ele se manifestă ca hematoame sau hemartroză iar, dacă deficitul este minor, ca sângerări în cursul extracțiilor dentare sau intervențiilor chirurgicale. Astfel, o sângerare după extracția unui molar durează de obicei mai puțin de o oră dar, în cazul unei coagulopatii, hemoragia abundentă poate dura 12 și chiar 24 de ore (6, 7). În cazul unui deficit de factor XIII, hemoragiile sunt tardive, progresive, pot afecta cicatrizarea și, frecvent, se manifestă în sfera ginecologică (8).

Hemoragiile datorate fibrinolizei apar la 24-48 de ore după un traumatism sau intervenție chirurgicală, frecvent prin resângerare la locul respectiv, au aspect de echimoză și sunt întinse (6). Perioperator hemoragia este abundentă și fără cheag (8).

3. Diferențierea între anomaliile congenitale și cele dobândite se face tot pe baza anamnezei, care trebuie să insiste asupra vârstei și condițiilor de apariție la care au debutat. Pentru caracterul congenital pledează debutul în copilărie și existența anomaliilor hemostazei la rude (6). Boala von Willebrand este însă autosomal dobândită, cu penetranță variabilă, și antecedentele heredocolaterale pot fi ne semnificative (7). Pe de altă parte, pacienții cu forme ușoare de hemofilie sau boală von Willebrand pot să nu aibă sângerări importante până la o intervenție chirurgicală sau traumatism major. De aceea, un

timp de tromboplastină parțial activat (TTPa) alungit nu trebuie ignorat la un copil mare.

Pacienții cu tulburări dobândite prezintă sângerări severe, neașteptate și au teste de coagulare alterate recent, în contextul altor comorbidități sau al unei boli autoimune (7). În ceea ce privește medicația cronică, există posibilitatea ca aceasta să conțină, fără ca pacienții să știe, agenți cu acțiune antiagregantă sau anticoagulantă și antibiotice, ca moxalactamul sau cefamandola, care pot mima efectele antivitaminelor K (6).

Datele obținute din anamneză pot fi sistematizate după modelul din tabelul 2, permițând anesteziștilor să decidă oportunitatea investigării în continuare a hemostazei.

Sensibilitatea anamnezei în depistarea riscului hemoragic nu este însă 100%. Istoricul poate să nu fie sugestiv dacă pacientul nu a mai fost expus la traume sau dacă cel care îl interviează nu are experiență.(9)

EXAMENUL CLINIC.

În cadrul examenului clinic se caută sângerări microvasculare, epistaxis, echimoze, hematoame, petesii, adenopatii, hepato- sau splenomegalie și alte stigmatice ale unor boli care afectează hemostaza. În plus, trebuie evaluat statusul hemodinamic al bolnavului (5).

Deși anamneza și examenul clinic sunt esențiale în evaluarea preoperatorie a riscului hemoragic, dacă ele sunt negative, nu se poate exclude total o tulburare a hemostazei care poate fi silențioasă chiar până la scăderea factorilor la 5% din valoarea normală (10), dar care se poate

Aprecierea competenței hemostatice a pacientului (modificat) (5)

Evenimente hemoragice	
<p>A. Antecedente personale medicale</p> <p>1. Evenimente hemoragice non-chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - menoragie - gingivoragie - sângerare prelungită după leziune minimă cutanată - epistaxis bilateral - răni în absența traumatismelor - hematom după injecție intramusculară - hemartroză în absența unui traumatism <p>2. Evenimente hemoragice perioperatorii, cu precizarea momentului apariției (imediat postoperator sau tardiv)</p> <ul style="list-style-type: none"> - subiective - sângerarea anormală după o intervenție minoră (amigdalectomie, extracție dentară, adenectomie) - obiective: - reintervenție în scop hemostatic <ul style="list-style-type: none"> - formare de hematom cu necesitatea drenajului - transfuzie <p>3. Boli care se însoțesc de tulburări ale hemostazei</p> <ul style="list-style-type: none"> - boli hepatice - boli renale - boli hematologice - boli digestive (malnutriție, malabsorbție) - boli imune 	Data apariției
<p>B. Antecedente heredo-colaterale (aceleași evenimente ca mai sus)</p>	
<p>C. Medicamente administrate în ultimele 10 zile</p> <ul style="list-style-type: none"> - aspirină - ticlopidină - clopidogrel - anticoagulante orale - heparină nonfracționată - heparină cu greutate moleculară mică - alte anticoagulante - antiinflamatorii nonsteroidiene - antibiotice (denumirea) - alte medicamente care interferă hemostaza 	Data întreruperii

Tabelul 3.

Scor de apreciere a riscului de sângerare pe baza anamnezei și examenului clinic (5)

<p>Tipul A</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sângerare care durează mai mult de 24 de ore sau necesitatea transfuziei după o intervenție chirurgicală minoră (amigdalectomie, adenectomie, circumcizie) 2. Sângerare prelungită după o extracție dentară sau orice tratament dentar sau reapariția sângerării după 24 de ore 3. Ingestia de aspirină sau orice alt medicament antiinflamator nonsteroidian în ultimele 24 de ore 4. La examenul fizic: răni, peteșii, boli hepatice sau hematologice, malnutriție, malabsorbție, alcoolism <p>Tipul B</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Antecedente heredo-colaterale: întrebările 1, 2, 3, 4 de mai sus 6. Rănire frecventă fără o cauză evidentă 7. Necesitatea intervenției chirurgicale de oprire a epistaxisului 8. Sângerare de peste 15 minute după o puncție venoasă 9. Bolavul știe că are o tendință la sângerare crescută

manifesta dacă pacientul suferă o traumă sau un act chirurgical. Această temere a condus la practica testării sistematice a hemostazei în perioada preoperatorie.

Performanța examenului clinic poate fi crescută prin folosirea unui scor propus de Societatea Franceză de Anestezie și Terapie Intensivă (tabelul 3) (5). Un răspuns pozitiv la o întrebare de tipul A sau 2 răspunsuri pozitive la tipul B constituie un istoric pozitiv de sângerare.

TESTAREA DE LABORATOR DE RUTINĂ

Este definită ca testarea care este cerută în absența unei indicații clinice specifice (11). În literatură nu există însă nici o dovada care să susțină beneficiul bilanțului preoperator al hemostazei la pacientul asimptomatic, el putând descoperi excepțional anomalii constituționale (12). Incidența screening-ului pozitiv al coagulării este raportat variabil, de la sub 1% (13) la 34% (14), în funcție de test și de populația selectată. Testele anormale conduc însă la modificarea planului perioperator doar în 1-4% din cazuri (11) deoarece este puțin probabil ca un deficit identificat în laborator la un pacient asimptomatic, să stea la baza unei catastrofe hemoragice intraoperatorii. În plus, testarea preoperatorie crește costurile îngrijirii, putând conduce la rezultate fals pozitive care să determine analize suplimentare și amânări nejustificate ale intervențiilor chirurgicale (15). Cei care ar beneficia de pe urma screeningului sunt cei cu tulburări dobândite la care istoricul poate fi nesemnificativ (10).

În prezent, se consideră că prescrierea preoperatorie a testelor de hemostază la pacienți asimptomatici constituie o eroare medicală, deoarece ele au sensibilități și specificități foarte slabe. (11) În cazul în care sunt normale, nu se poate exclude un deficit minor al hemostazei. (8) Astfel, TTPa poate să nu depisteze unii pacienți cu deficite de coagulare și, de aceea, trebuie să fim pregătiți pentru sângerări intraoperatorii neașteptate. (16) Totuși, în absența unui istoric pozitiv pentru sângerare, valorile normale ale timpului de protrombină (TP) și TTPa au o valoare predictivă negativă de 95% (17).

Pe de altă parte, valoarea predictivă pozitivă a testelor uzuale este neglijabilă, pentru că anomaliile au prevalență mică și rezultatele fals pozitive sunt frecvente (8). Există posibilitatea ca testele uzuale să demaște unele anomalii care au fost omise de un examen preanestezic prea sumar sau care au apărut recent (de exemplu prezența unui anticoagulant sau a unui inhibitor al unui factor al coagulării) dar valoarea predictivă pozitivă a TTPa alungit la pacienți asimptomatici a fost estimată de Blery la numai 0,1% (18).

Cele de mai sus sunt confirmate de studii care au arătat că testele de hemostază nu sunt predictive pentru complicațiile hemoragice ale amigdalectomiilor (19), că alungirea lor nu se corelează cu sângerarea perioperatorie (20) iar abandonarea practicării lor de rutină nu a dus la creșterea morbidității hemoragice (21).

GHID DE EVALUARE PREOPERATORIE A HEMOSTAZEI

Recomandările actuale în domeniul evaluării preoperatorii a hemostazei reduc indicațiile probelor de laborator la cazurile particulare în care anamneza și examenul clinic sugerează posibilitatea existenței unor anomalii, când anamneza este insuficientă sau pacientul necooperant, la pacienți cu anomalii cunoscute, la cei cu tratamente anticoagulante și antiagregante, cu boala hepatică sau renală și în funcție de tipul și invazivitatea procedurii (3, 11, 12).

În funcție de invazivitate, intervențiile se clasifică în 3 tipuri (tabel 4) (12). În tipul A sunt incluse procedurile invazive care produc o traumă tisulară minimă și pentru care nu ar fi nevoie de teste de laborator preoperatorii, cu excepția pacienților cu afecțiuni care impun ameliorarea lor. În tipurile B și C, care sunt progresiv mai complexe, se recomandă efectuarea câtorva teste: TTPa, TP, număratoarea trombocitelor (NT) și, eventual, fibrinogenemia, timpul de sângerare (TS) și timpul de trombină (TT). Deasemenea, pacienții cu operații din grupul B și C trebuie examinați pentru a depista afecțiuni care afectează coagularea (hepatice, hematologice) în scopul optimizării afecțiunilor pre-

Tipuri de invazivitate a intervențiilor chirurgicale (12)

Tip	Definiție generală	Exemple
A	Proceduri minim invazive care afectează minim fiziologia normală și care se asociază rar cu complicații perioperatorii. De obicei nu necesită transfuzie, monitorizare invazivă sau îngrijire postoperatorie în terapie intensivă.	Operația pentru cataractă Artroscopia diagnostică Pospartum Ligatura tubara
B	Proceduri moderat invazive care afectează modest fiziologia normală. Ele pot necesita transfuzie, monitorizare invazivă sau îngrijire postoperatorie în terapie intensivă.	Trombendarterectomie carotidiană Rezecție prostatică transuretrală Colecistectomie laparoscopică
C	Proceduri cu grad mare de invazivitate care afectează fiziologia normală semnificativ. Aceste proceduri necesită de obicei transfuzie, monitorizare invazivă și îngrijire postoperatorie în terapie intensivă.	Proteza de sold Cura anevrismului de aortă Inlocuire valvulară Craniotomie de fosă posterioară

existente. În plus, dacă intervenția chirurgicală este cunoscută ca hemoragică este necesară obținerea unor valori de bază cu care să fie comparate cele intra și postoperatorii.

În general, se consideră că operațiile de urgență, pacienții cu risc ASA III și IV, chirurgia cardiacă, chirurgia intra-craniană, chirurgia pulmonară și chirurgia obstetricală, care însumează sub 1% din actele chirurgicale, ca și operațiile la copii mai mici de 3 luni, justifică efectuarea unui bilanț preoperator al hemostazei (10). În literatură nu sunt însă date care să impună necesitatea practicării testelor de coagulare înaintea unei anestezii regionale sau în obstetrică (11).

Având în vedere diversitatea opiniilor experților este indicat și economic ca fiecare serviciu să-și elaboreze propriul ghid de evaluare

a riscului hemoragic care să ia în calcul anamneza și amploarea intervenției chirurgicale. Un model, este ghidul lui Rapaport care indentifica 4 nivele ale necesității evaluării de laborator a hemostazei preoperatorii și care, deși conceput în anii '70, este valabil și în prezent (tabel 5) (22).

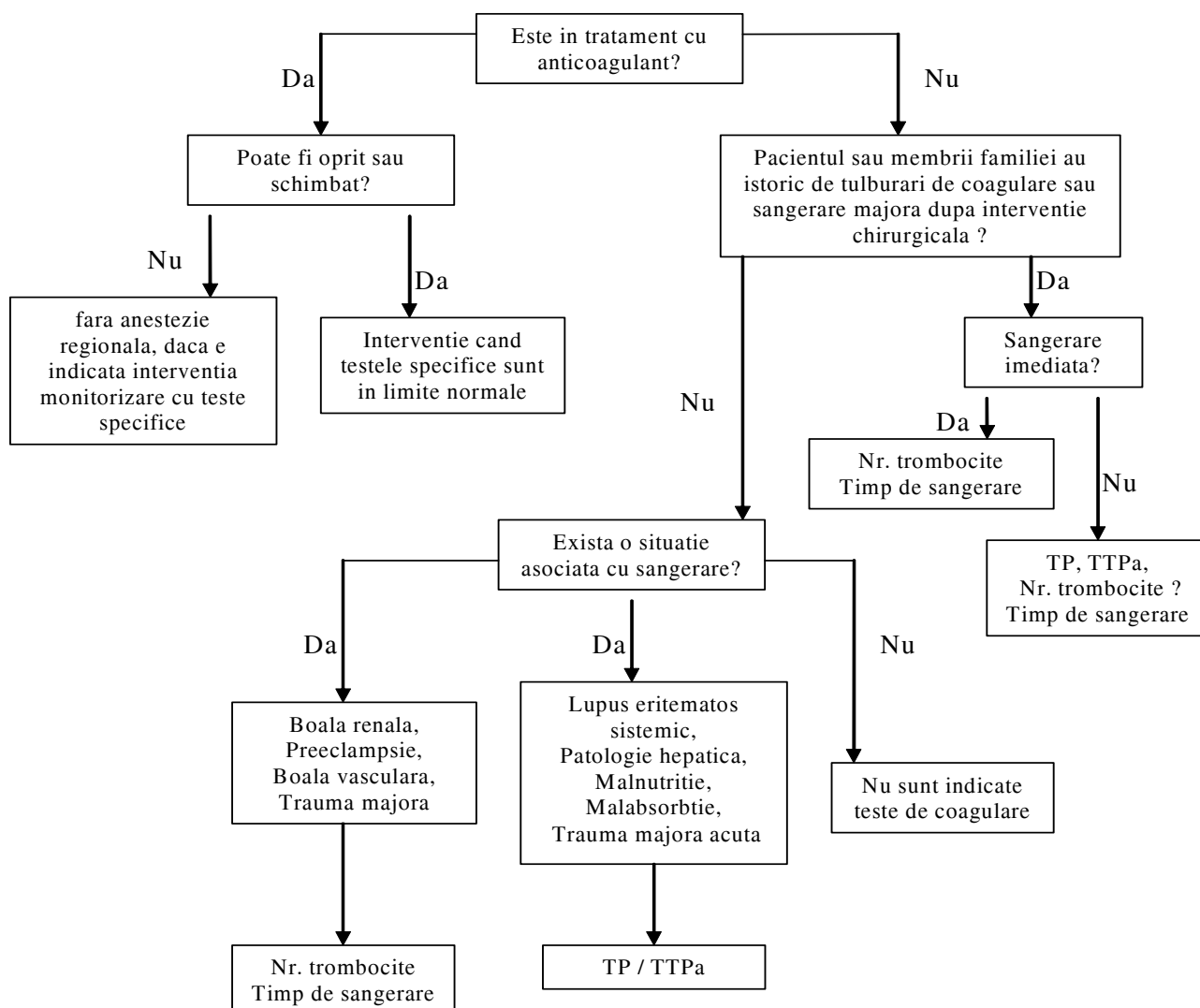
Un algoritm recent, care orientează clinicianul spre situațiile care necesită un bilanț hemostatic preoperator este recomandat de Roizen și colab. (figura 1) (12). Dacă pacientul nu a fost diagnosticat sau nu este suspectat cu o anomalie a coagulării și dacă operația este de amploare limitată, testele de laborator nu sunt indicate. În schimb, evaluarea este recomandată dacă pacientul este pe aspirină în ultimele 24 de ore, dacă hemostaza chirurgicală nu este posibilă sau dacă intervenția are loc în spațiu închis. TTPa

Tabelul 5.

Ghid de evaluare a hemostazei (modificat) (22)

Nivel	Istoric	Tip de operație	Teste recomandate
I	Negativ	Minor	Niciunul
II	Negativ Teste negative în antecedente	Major	NT, TTPa
III	Suspiciune	Risc de sângerare mare (chirurgie cardiacă, prostatică) Risc major în sângerări minore (neurochirurgie)	NT, TS, TP, TTPa, teste de liza a cheagului
IV	Suspiciune sau confirmare	Major sau minor	Teste specifice (nivelul factorilor, agregometrie etc)

Figura 1. Algoritm de evaluare preoperatorie a hemostazei (12)



TP= timp de protrombina TTPa = timp de tromboplastina partial activat

și TP se recomandă la cei cu tratament anticoagulant heparinic și, respectiv oral, diateze hemoragice sau boli asociate cu sângerări (boală hepatică, boală lupică, malnutriție, malabsorbție, traumă majoră). NT și TS se recomandă la cei cu diateză hemoragică, boală renală, preeclampsie, boală vasculară sau traumă majoră.

INTERPRETAREA TESTELOR ANORMALE

În cazul în care istoricul și/sau examenul clinic este sugestiv pentru o afectare a hemostazei, evaluarea inițială de laborator cuprinde TTPa, TP și NT (9). Acestea sunt ieftine și suficiente pentru detectarea defectelor

proteinelor coagulării și a trombocitopeniei dar nu dau nici o informație despre funcția vasculară sau trombocitară și nu evidențiază fibrinoliza patologică. TS și TT sunt opționale. Semnificația valorilor anormale ale acestor teste este sintetizată în tabelul 6.

În cazul în care aceste teste de laborator sunt normale dar pacientul prezintă o diateză hemoragică, ca și în cazul în care aceste teste sunt anormale, este necesar consultul unui specialist în hemostază, în vederea diagnosticării și corectării preoperatorii (8). În cazul unor anomalii constituționale sau la pacienți cu patologie asociată cu tulburări dobândite ale coagulării, testele uzuale nu sunt suficiente pentru identificarea și aprecierea severității anomaliei. Ele orientează însă testele complemen-

Semnificația testelor uzuale de hemostază (4,7,10,23)

Istoric pozitiv de sângerare	TTPa	TP/INR	TT	TS	NT	Deficit posibil/ Patologie
+	N	N	N	↑	↓	Trombocitopenie, uremie
-	↑	N	N	N	N	Factor XII, prekalicreină, kininogen cu greutate moleculară mică, inhibitor lupic/ Contaminare cu heparină
+	↑	N	N	N	N	Factori VIII, IX, XI
+	↑	↑	N	N	N	Factori V, X, II/deficit de vitamina K, antagoniști ai vitaminei K, boală hepatică ușoară
+	N	↑	N	N	N	Deficit sever de FVII/deficit minor de vitamina K, antagoniști ai vitaminei K, boală hepatică cronică
+	↑	N	N	↑	N	Factor von Willebrand
+	↑	N/↑	↑	↑	N	Afibrinogenemie
Variabil		N/↑	↑	N	N	Tratament cu hirudină
+	N	N	N	↑	N	Trombopatii (ingestie de aspirină sau alte antiinflamatorii nonsteroidiene, trombastenie Glanzmann, sd. Bernard Soulier)
Variabil	N	N	↑	N	N	Disfibrinogenemie, gamopatii (mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom), produși de degradare ai fibrinogenului, hipofibrinogenemie severă, anticorpi antitrombina Tratament cu HGMM
Variabil	↑	N/↑	↑	N	N/↓	Tratament cu heparină Tratament cu inhibitori direcți de trombină
+	↑	↑	↑	↑	↓	CID, boală hepatică severă

N = normal, ↑ = alungit, HGMM= heparina cu greutate moleculară mică, CID = coagulopatie intravasculară diseminată

tare. Un algoritm pentru orientarea testelor suplimentare este sintetizat în figura 2 (9).

În general, recomandările nu sunt diferite la adulți și la copii. La nou-născuți și la copiii mici care nu au avut probleme de hemostază se recomandă testarea de rutină a TTPa, TP și a NT.(10) De obicei, copiii au mai multe alterări ale testelor hemostazei, mai ales cei cu boli cianogene și policitemici dar ele nu se însoțesc și de creșterea complicațiilor hemoragice (24).

PACIENȚI CU ANOMALII PREOPERATORII ALE HEMOSTAZEI

Anomaliile hemostazei pot fi congenitale sau dobândite.

Cele congenitale sunt, de obicei, cunoscute și au o prevalență foarte scăzută în populația

caucasiană: sub 20 de cazuri la 100 000 de subiecți (10). Cele mai frecvente sunt deficitul de factor von Willebrand (FvW) și hemofiliile A și B, respectiv, deficitele de factor VIII (FVIII) sau factor IX (FIX). Dacă istoricul este negativ, prevalența este chiar mai mică. Astfel, în populația masculină fără antecedente hemoragice, prevalența hemofiliei este de numai 1 la 40 000 (15).

Boala von Willebrand este cea mai frecventă alterare ereditară a hemostazei (1% din populație) dar este clinic semnificativă la aproximativ 0,1% (25). Este caracterizată printr-un defect cantitativ (tipul 1 și 3) sau calitativ (tipul 2) al FvW (26). Acesta intervine în aderarea plachetară și este căraș al FVIII. Cea mai severă este tipul 3, în care concentrația FvW este mică sau absentă. Nivelele de FVIII sunt de obicei asemănătoare celor de FvW, de 3-10% din valoarea normală (25). Simptomele clinice sunt

Figura 2a. Algoritm de interpretare a testelor de coagulare (9)

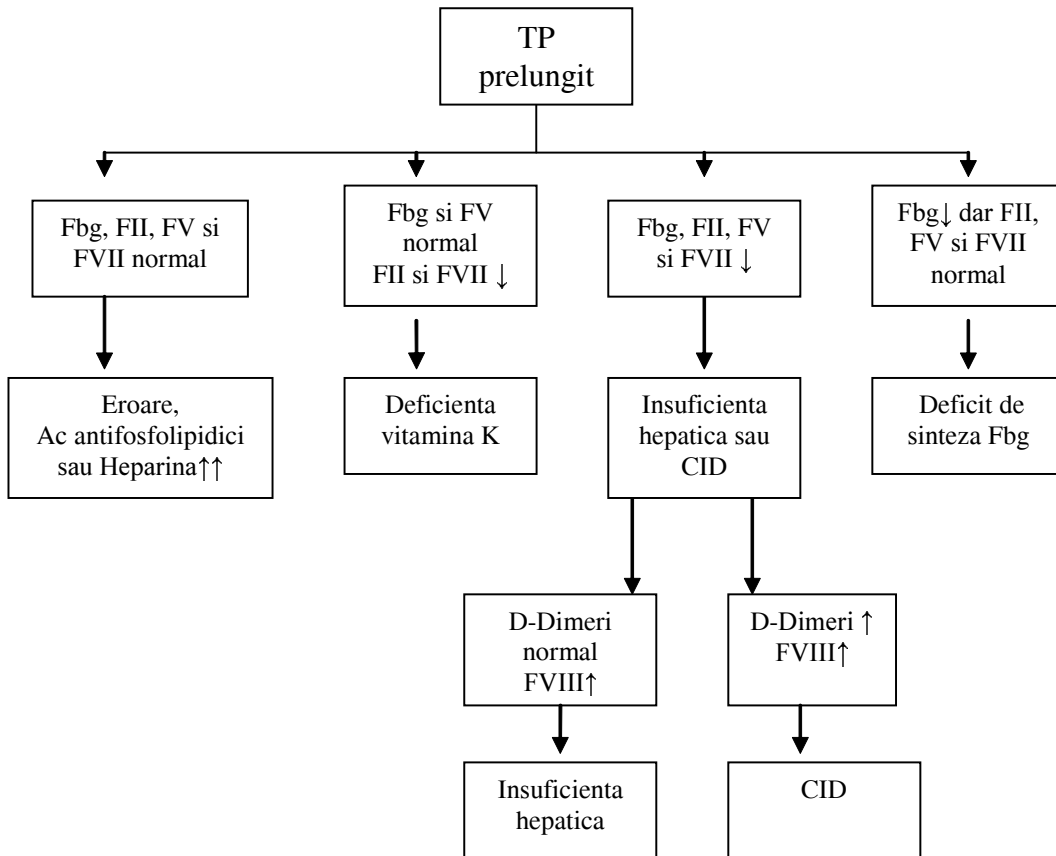
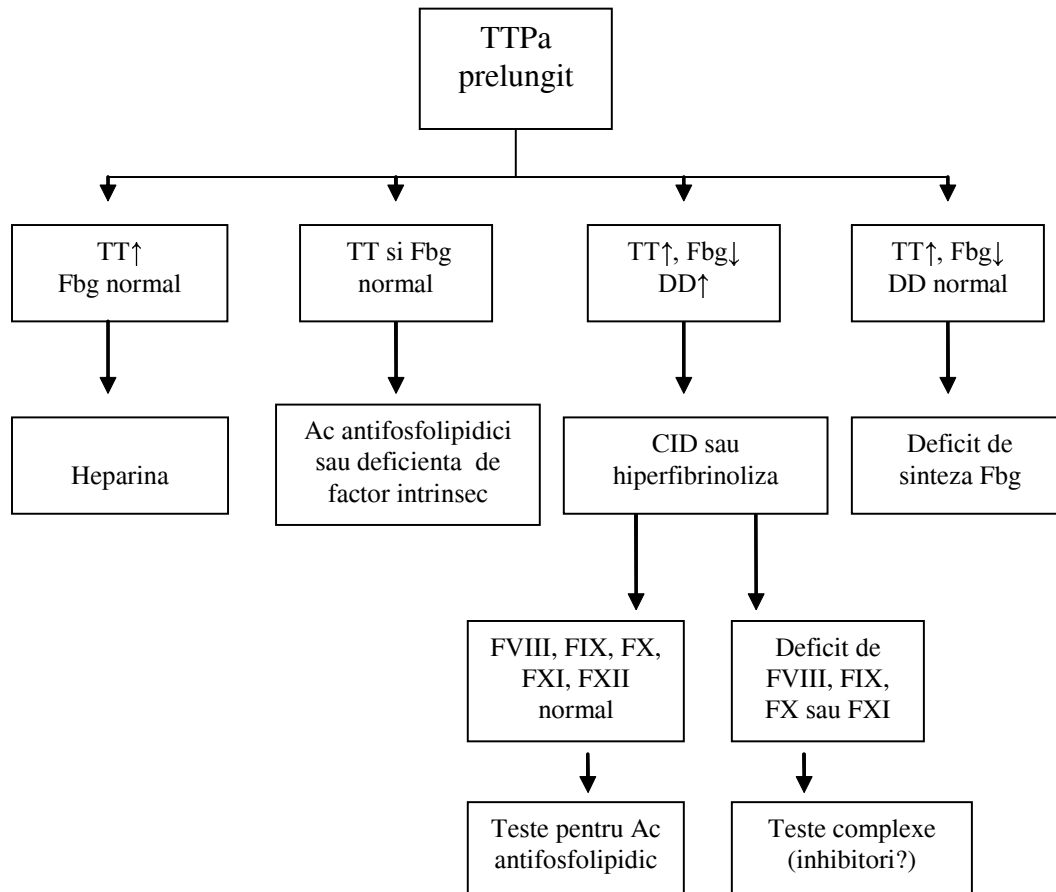


Figura 2b. Algoritm de interpretare a testelor de coagulare (9)



la fel de severe ca în hemofilia A, cu sângerări, hemartroze și hematoame musculare. Diagnosticul bolii von Willebrand este complex, incluzând determinarea: TS, FvW (FvWAg - determinare antigenică), FvW funcțional (cofactorii care reacționează la ristocetina – FvW:RCo sau colagen – FvW:CB), FVIII procoagulant (FVIII:C), agregare indusă de ristocetina și analiză de multimeri (27). Având în vedere prevalența crescută în populația feminină cu menoragie, au fost publicate ghiduri de investigație și tratament perioperator și peripartum (28, 29). Alte trombotopatii congenitale (tabel 7) sunt foarte rare.

Tabelul 7.

Cauze de trombocitopatie congenitală (4)

Mecanism	Exemple
Adezivitate anormală	Boala von Willebrand Sindromul Bernard-Soulier
Tulburări de agregare	Afibrinogenemie Trombastenia Glanzmann
Eliberare anormală în circulație	Eliberare medulară anormală
Anomalii la nivelul membranei	Sindromul Scott

Hemofiliile A și B sunt boli legate de cromozomul X, apar la pacienți de sex masculin și se caracterizează prin deficitul FVIII și, respectiv, IX (6). Deficitele altor factori sunt rare (7).

Pacienții cu anomalii hemostatice congenitale pot să nu aibă sângerări importante până în momentul unei traume sau intervenții chirurgicale. Preoperator se recomandă evaluarea deficitului și corectarea acestuia pentru asigurarea unei hemostaze optime perioperatorii. Valorile minime ale factorilor care intervin în coagulare, necesare în cursul unei intervenții chirurgicale și sursele de înlocuire sunt sintetizate în tabelul 8.

Scăderea concentrației factorilor de coagulare este tratată perioperator prin administrare de plasmă proaspătă congelată (PPC), crioprecipitat (CP) sau concentrat al factorului deficient. PPC conține toți factorii coagulării, în principal protrombina, FV și FX iar CP conține fibrinogen,

FVIII, FvW și FXIII (25, 30). PPC și CP sunt produse din plasmă și există riscul transmiterii diversilor agenți microbieni. În plus, au dezavantajul supraîncărcării volemeice, mai ales în cazul PPC care, pentru substituția FVIII, trebuie administrată în cantități mai mari (25).

Concentratul de complex protrombinic (CCP) conține factorii II, VII, IX, X, proteina C și proteina S. El există și în forma activată (CCPa), care conține cantități variabile de FVII, FIX și FX și se utilizează în tratamentul hemofiliei cu inhibitori împotriva factorilor VIII sau IX (30).

Concentratele de factori derivate din plasmă au avantajul ca au volum mic de administrare și sunt purificate, eliminându-se riscul transmiterii virale. Concentratele de FVIII cu purificare intermediară conțin și FvW (30). Există și preparate recombinante, care sunt cele mai sigure. Tratamentul de înlocuire al factorilor deficitari trebuie făcut în consult cu hematologul, știind că în pregătirea preoperatorie a pacienților cu hemofilia A trebuie să se atingă un nivel de 80-100 % al FVIII (31).

Tulburările dobândite ale hemostazei sunt mult mai frecvente decât cele moștenite (10) și, dintre acestea, cele ale hemostazei primare predomină (32). Tulburările hemostazei primare sunt produse de scăderea numărului sau funcției plachetare.

1. Trombocitopenia

Trombocitopenia se poate datora scăderii producției, creșterii consumului, distrucției sau sechestrării plachetelor (tabel 9). Diagnosticul trombocitopeniilor se bazează pe numărătoarea trombocitelor (NT) care este considerat cel mai util test de hemostază (3). O valoare normală elimină multe din anomaliile hemostazei primare iar valoarea preoperatorie va fi termen de comparație în cazul sângerărilor perioperatorii. Se practică rapid pentru că nu necesită centrifugarea. Valoarea normală este de 160 000 - 450 000 elem/mm³ (6). Pentru manevre invazive se acceptă valoarea minima de 50 000/mm³ (33). Trombocitopeniile mai severe au indicație de concentrat trombocitar administrat perioperator (34).

Valorile minime ale factorilor coagulării necesare în cursul unei intervenții chirurgicale și sursele de înlocuire (10, 23, 25, 30)

Factor	Concentrație plasmatică (mcg/l)	T ^{1/2} plasmatic (ore)	Concentrație minimă	Sursă de înlocuire
XIII	-	-	< 5%	PPC, CP
XII	30	60	-	Nu necesită
XI	5	52	-	PPC
X	8-10	30-40	15-25%	PPC, concentrat de FIX ?
IX	4-5	18-24	10-20%	FIX recombinat FIX derivat din plasmă PPC, CCP, CCPa
VIII	0,1	8-12	25-30%	FVIII recombinat FVIII derivat din plasmă înalt purificat FVIII cu puritate intermediară CCP, PPC, CCPa
VII	0,5	3-6	> 30%	rFVIIa PPC, CCP
V	5-10	12-16	10-20%	PPC
II	100-150	60-70	< 25%	PPC, concentrat de FIX
I	2000-4000	72-12-	20-40%	CP, PPC
ATIII	150-400	72		Concentrat de ATIII, PPC
FvW	-	-	1g/l	Desmopresină Concentrate de FVIII cu multimeri de FvW rFVIIa
PC	4-5	6	-	PPC, CCP
PS	25	42	-	PPC, CCP

ATIII = Antitrombina III, PC = proteina C, PS = proteina S

PPC = plasmă proaspătă congelată, CP = crioprecipitat, CCP = concentrat de complex protrombinic, CCPa = concentrat de complex protrombinic activat, rFVIIa = FVII activat recombinat

Cauze de trombocitopenie dobândită (4,35)

Mecanism	Exemple
Producție scăzută	Infiltrație medulară (tumorală) Insuficiență medulară (aplazie, medicamentoasă)
Distrucție crescută	Neimună (CID, sepsis, inflamație) Imună (complexe imune circulante, lupus sistemic, medicamentoasă)
Sechestrare splenică	Congestie prin hipertensiune portală Boală infiltrativă splenică

Cauze de trombocitopenie în funcție de contextul clinic (36)

Pacienți în ambulator	Pacienți spitalizați	Pacienți spitalizați cu boală cardiacă
Sarcina	Trombocitopenie medicamentoasă	Trombocitopenie indusă de heparină
Purpura imună trombocitopenică	Sepsis	Utilizare de inhibitori GP IIb/IIIa
Sindromul mielodisplasic	Coagulopatie intravasculară diseminată	Utilizare de tienopiridine
Hipersplenismul	Trombocitopenie diluțională	Bypass aorto-coronarian
Sindromul antifosfolipidic	Purpura post-transfuzională	Balon de contrapulsatie intra-aortic

O clasificare mai practică a trombocitopeniei este prezentată în tabelul 10 (36). Ea are la bază contextul clinic de producere a trombocitopeniei. Observăm, că între pacienții spitalizați, cei cardiaci au un risc crescut (37).

TS este utilizat în evaluarea hemostazei primare dar nu este patognomonic pentru o patologie anume. El este alungit în trombocitopenii < 100 000/mm³ dar și în trombocitopenii severe, nivele scăzute de FvW, afibrinogenemie, deficit sever de FV și după administrarea de antiplachetare (aspirina, inhibitori de GP IIb/IIIa) sau alte medicamente (10). Un TS normal nu exclude posibilitatea unei sângerări perioperatorii (38). Testul PFA-100 reprezintă varianta automată a TS și pare să fie mai sensibil și mai specific alterărilor trombocitare (39). “Gold standard”-ul în diagnosticul disfuncțiilor trombocitare rămâne însă agregometria, care din păcate este laborioasă

(6). De aceea, diagnosticul trombotatiilor este dificil în practica zilnică. Cele mai frecvente trombocitopenii dobândite sunt însă medicamentoase și se remit după întreruperea administrării agentului respectiv (36). În tabelul 11 sunt enumerate diverse medicamente care pot afecta funcția plachetară.

Tulburările dobândite ale hemostazei sunt frecvent legate de o patologie asociată și sunt complexe, interesând mai multe căi hemostatice (tabel 12).

2. Pacient cu disfuncție hepatică

În bolile de ficat, alterarea hemostazei este multifactorială (40). Aceasta se explică prin faptul că în ficat se sintetizează atât factori de coagulare, cât și inhibitori naturali ai acestora și componente ale sistemului fibrinolitic. În plus,

Tabelul 11.

Medicamente implicate în mod obișnuit în trombocitopenie (10,33,36)

Medicamente cardiovasculare	Medicamente antimicrobiene	Altele
Amiodarona	Amphotericina B	Acetaminophen
Amrinona	Antibiotice cu nucleu betalactam	Acetazolamida
Captopril	Etambutol	Acid valproic
Catecolamine	Fluconazol	Allopurinol
Chinidina	Ganciclovir	Aminoglutetimid
Digoxin	Imipenem-cilastin	Antiinflamatorii nonsteroidiene
Metildopa	Interferon	Carbamazepina
Milrinona	Izoniazida	Chinina
Procainamida	Penicilina	Colchicina
Blocanți ai receptorilor GP IIb/IIIa	Rifampicin	Diazepam
Abciximab	Sulfonamide	Fenitoina
Eptifibatide	Trimetoprim-sulfametazol	Fenotiazine
Ticlopidina	Vancomicina	Heparina
Tirofiban	Blocanți H₂	Hidroclorotiazida
	Cimetidina	Meclofenamat
	Ranitidina	Morfina
		Săruri de aur
		Sulfoniluree

Condiții clinice care afectează hemostaza (4,10,32,40)

Condiție clinică	Anomalie hemostatică	Cauza posibilă
Boala hepatică	Deficit de factori Fibrinogen anormal Fibrinoliză Hipercoagulabilitate Trombocitopenie Disfuncție plachetară CID	Sinteza scăzută Sinteza de factori anormali Reducerea degradării factorilor activați Reducerea eliminării inhibitorilor Deficit de AT III și proteina C Sechestrare splenică Consum crescut (CID) Toxicitate alcoolică Deficite nutriționale Disfuncția renală asociată Infecții Disfuncție endotelială posibilă
Boala renală	Trombocitopenie Deficit plachetar	Scăderea producției medulare Metaboliți toxici prezenți în sânge
Malabsorbție	Deficite factoriale multiple	Malabsorbție de vitamina K
Leucemie acută (promielocitară)	Trombocitopenie	Reducerea megakariocitopoiezei
Sindrom mieloproliferativ	CID	Creșterea activității procoagulante celulare
Limfom, leucemie cronică limfocitară	Deficit plachetar Trombocitemie Trombocitopenie Scaderea FvW Scaderea FVIII	Trombopoieza anormală Măduva hiperplastică sau înlocuită, Sechestrare splenică Adsorbție în tumoră, Autoanticorpi
Disproteinemie	Trombocitopenie Prelungirea timpului de trombină	Scăderea producției medulare Inhibarea polimerizării monomerilor de fibrină
Amiloidoză	Deficit de FX Fragilitate capilară	Adsorbție de amiloid Infiltrarea vasculară cu amiloid
Lupus eritematos sistemic	Inhibitor lupic Deficit factorial Trombocitopenie/trombopatie	Anticorpi anti-fosfolipide acide Anticorpi anti-proteine ale coagulării Anticorpi anti-glicoproteine

ficatul intervine în eliminarea acestor factori. Mecanismele principale implicate sunt: scăderea sintezei și degradării factorilor activați, disfuncția plachetară și trombocitopenia asociate hipertensiunii portale, activarea fibrinolizei și, mai rar, CID (40). Astfel, în ficat se sintetizează factorii I, II, V, VII, IX, X, XI și XII. Factorii VIII și von Willerand nu sunt sintetizați în ficat, ci predominant endotelial. Factorul V, care nu este dependent de vitamina K, este de obicei deficitar la pacienții cu boală cronică hepatică și nivelul său este considerat un bun predictor al funcției de sinteză (40). Factorii dependenți de vitamina K sunt factorii II, VII, IX și X și proteinele regla-

toare C și S. Nivelul lor poate fi afectat și de reducerea absorbției de săruri biliare sau vitamina K, ca în cazul unui aport insuficient sau ca urmare a tratamentelor antibiotice care distrug bacteriile intestinale producătoare de vitamina K. Factorul VII este foarte sensibil la alterarea funcției hepatice deoarece are o semivie scurtă. Uneori sinteza este anormală și rezultă disfibrinogenemii sau disprotrombinemii. Disfibrinogenemia este unul din semnele precoce de afectare hepatică (40).

Scăderea numărului de plachete este secundară producției scăzute, sechestrării în splină sau consumului în CID (4, 32). Disfuncția

plachetară poate fi secundară alcoolismului sau prezenței produșilor de degradare ai fibrinogenului (4). Alcoolismul poate avea efecte toxice directe plachetare și asupra precursorilor medulari iar deficitul nutrițional sau infecțiile pot contribui la scăderea producției de plachete. La acestea se adaugă defecte de agregare nespecifice și scurtarea duratei de viață, obiectivată prin alungirea TS (40). Disfuncția renală asociată bolilor hepatice poate contribui și ea la disfuncția plachetară.

Fibrinoliza este accentuată în bolile hepatice datorită scăderii sintezei inhibitorului alfa 2 al plasminei, scăderii degradării și creșterii consumului de factori activați (40). Fibrinoliza este evidențiată prin scăderea nivelului fibinogenului și creșterea produșilor de degradare ai fibrinei sau a dimerilor-D. Ea poate fi sau nu asociată cu CID.

CID poate să însoțească bolile hepatice cronice (37). Ea este datorată intrării în circulație a factorilor activați care nu sunt eliminați de ficatul disfuncțional și care activează coagularea, conducând la generare excesivă de trombină. Trombina în exces va induce transformarea excesivă a fibrinogenului în fibrină, consumul de fibrinogen și fibrinoliza exagerată a fibrinei

în produși de degradare ai fibrinei, monomeri și dimeri de fibrină. Aceștia sunt depuși în microcirculație și induc anemie hemolitică microangiopatică. Trombina în exces va induce și agregare plachetară și trombocitopenie consecutivă și consum de factori. O alta cauză a CID ar putea fi infecția.

Amploarea anomaliilor hemostazei depinde de gradul afectării hepatice (41). Tendința la sângerare este frecventă în bolile cronice hepatice și mai rară în afecțiunile acute cu excepția insuficienței hepatice fulminante (40). Cel mai adesea pacienții prezintă hematoame, sângerări gastrointestinale, sângerare variceală, genitorinară, nazală, la locul punțiilor venoase sau extracțiilor dentare sau legată de proceduri invazive. Sângerările cutaneo-mucoase sunt obișnuite și se manifestă ca echimoze, peteșii, sângerare gingivală și epistaxis.

Datorită complexității anomaliilor hemostazei, la pacienții cu afectare hepatică se recomandă testarea de laborator înaintea unor proceduri invazive. Testele indicate de obicei sunt: TP, TTPa, TT, fibrinogenemia, dimerii D și NT (40). Pentru identificarea problemelor hemostatice sunt necesare însă mai multe teste (tabel 13). Deși testele sunt mai puțin predictive decât istoricul

Tabel 13.

Anomalii ale hemostazei în funcție de gravitatea leziunii hepatice (41)

Gradul afectării hepatice	Anomalia hemostatică
Ușoară	TP alungit TTPa normal FVII scăzut
Moderată	TP și TTPa alungite Factori I, II, V, IX, X scăzuți Dimeri D crescuți (hiper-fibrinoliză)
Severă	TP și TTPa alungite Toți factorii dependenți de vitamina K sunt scăzuți Factorii I, V, XI, XII sunt scăzuți TT alungit (scăderea sau anomalie a fibrinogenului) Trombocitopenie Dimeri D crescuți (CID)
Insuficiență hepatică fulminantă	Creșterea nivelului t-Pa și scăderea nivelului PAI-1 (fibrinoliză accentuată) Creșterea complexelor trombină-ATIII (CID)
Ciroza	Scăderea nivelului AT III Scăderea plasminogenului Scăderea alfa 2 antiplasminei Creșterea t-Pa

pacientului și antecedentele de sângerare legate de o intervenție, ele orientează asupra severității afectării hepatice.

Tratamentul preoperator al coagulopatiei din boala hepatică presupune suplimentarea factorilor deficitari, a plachetelor scăzute sau disfuncționale și înlocuirea fibrinogenului (40). Administrarea de PPC suplimentează factorii deficienți iar CT corectează trombopatia. PPC conține factori de coagulare în concentrație de aproximativ 1 U/ml și trebuie administrată în cantități mari. Astfel, 1000 ml de PPC poate să crească nivelul factorilor deficitari doar cu 10-20%. Chiar în disfuncția hepatică severă, vitamina K ar avea un rol în corectarea coagulopatiei, ca și desmopresina (32). În general aceste tratamente se administrează la pacienții care sângerează și nu profilactic (40).

3. Pacient cu disfuncție renală.

Diateza hemoragică a pacientului renal este prezentă în uremie și se caracterizează prin trombocitopenie și disfuncție plachetară (4). Alterările funcționale plachetare includ: alterarea metabolismului acidului arahidonic, defect de stocare și defect cantitativ și calitativ al glicoproteinelor de suprafață (42). Diateza hemoragică din uremie răspunde favorabil la hemodializă, transfuzie eritocitară și administrarea de desmopresină (10) și mai puțin la administrare de concentrat trombocitar (32). Pacienții cu hemodializă prezintă nivele crescute de t-Pa care pot induce sângerare crescută prin activarea fibrinolizei (43).

4. Pacient cu tratament antiplachetar.

Antiplachetarele în uz includ aspirina, dipiridamolul, tienopiridinele (ticlopidina și clopidogrelul) și antagoniștii receptorilor

plachetari GP IIb/IIIa. Ele fac parte din schemele de tratament recomandate de diverse societăți medicale pentru prevenția secundară a sindroamelor coronariene acute și a accidentelor vasculare cerebrale (AVC), prevenția primară a riscului de deces prin infarct miocardic acut (IMA), prevenirea riscului embolic în fibrilația atrială, a obstrucției stenturilor după angioplastii și, asociat tratamentului anticoagulant oral, pentru prevenirea accidentelor embolice la pacienți cu proteze valvulare mecanice (44). Având în vedere extinderea indicațiilor și utilizarea lor pe termen lung, probabilitatea ca un pacient cu tratament antiplachetar să aibă nevoie de o procedură invazivă este mare. Problema continuării sau întreruperii tratamentului antiplachetar aproape că a devenit cotidiană pentru anestezist, care trebuie să pună în balanță riscul hemoragic cu cel trombotic. Opinia generală este că acesta din urmă este mai mare.

Nici unul din testele de hemostază practicate în prezent nu poate evalua riscul hemoragic la pacienți în tratament cu antiplachetare (44). TS are sensibilitate și specificitate limitate iar testul PFA-100, care tinde să înlocuiască TS, deși mai sensibil în cazul aspirinei și inhibitorilor GP IIb/IIIa, nu este dovedit ca fiind predictiv pentru riscul hemoragic (39). Deoarece nu există posibilitatea testării de rutină a funcției plachetare, toți pacienții care primesc antiplachetare preoperator trebuie considerați ca având disfuncție plachetară (44). Aceasta afirmație este însă infirmată de tot mai multe dovezi ale existenței de pacienți “non-responders” la aspirină și, recent, la clopidogrel (45).

În general, riscul hemoragic al administrării perioperatorii de antiplachetare depinde de agentul folosit și tipul operației. Evidențele medicale, gradate conform tabelului 14, au fost sintetizate de experții francezi în 2001 (44).

Tabelul 14.

Nivele de evidență (44)

Nivel de evidență	Grad de recomandare
Nivel I: trialuri mari randomizate cu rezultate clare (risc mic de eroare) Nivel II: trialuri mici, randomizate cu rezultate incerte (risc moderat sau mare de eroare) Nivel III: studii nerandomizate cu lot control actual Nivel IV: studii nerandomizate cu lot control retrospectiv Nivel V: studii fără lot control, serie de cazuri	Grad A: doua sau mai multe studii de nivel I Grad B: numai un studiu de nivel I Grad C: unul sau câteva studii de nivel II Grad D: unul sau câteva studii de nivel III Grad E: studii de nivel IV sau V

Caracteristici ale medicației antiplachetare, anticoagulante și trombolitice utilizate frecvent în practică (30)

Produs	Loc de acțiune	Mod de administrare	T _{1/2} plasmatic	Metabolism /eliminare	Antidot	Stop înainte de procedură	Alungirea TP/TPa
Medicație care influențează agregarea plachetară							
Aspirină	COX 1-2	Oral	20 min	Hepatic	Nu	7 zile	Nu/Nu
Dipiridamol	Adenozina	Oral	40 min	Hepatic	Nu	24 h	Nu/Nu
Clopidogrel	ADP	Oral	7 h	Hepatic	Nu	5 zile	Nu/Nu
Ticlopidină	ADP	Oral	4 zile	Hepatic	Nu	10 zile	Nu/Nu
Abciximab	GPIIb-IIIa	iv	30 min	Renal	Nu	72 h	Nu/Nu
Eptifibatide	GPIIb-IIIa	iv	2,5 h	Renal	Nu	24 h	Nu/Nu
Tirofiban	GPIIb-IIIa	iv	2 h	Renal	Hemodializă	24 h	Nu/Nu
Medicație antiinflamatoare nesteroidiană							
Piroxicam	COX 1-2	Oral	50 h	Hepatic	Nu	10 zile	Nu/Nu
Indometacin	COX 1-2	Oral/supoz	5 h	Hepatic	Nu	48 h	Nu/Nu
Ketorolac	COX 1-2	Oral/iv	5-7 h	Hepatic	Nu	48 h	Nu/Nu
Ibuprofen	COX 1-2	Oral	2 h	Hepatic	Nu	24 h	Nu/Nu
Naproxen	COX 1-2	Oral	13 h	Hepatic	Nu	48 h	Nu/Nu
Diclofenac	COX 1-2	Oral	2 h	Hepatic	Nu	24 h	Nu/Nu
Rofecoxib Celecoxib	COX 2	Oral	10-17 h	Hepatic	Nu	Nu	Nu/Nu
Anticoagulante și trombolitice							
Heparină nefracționată	Ila/Xa	iv/sc	1,5 h	Hepatic	Protamină	6 h	Nu/Da
Heparină fracționată	Xa Ila	sc	4,5 h	Renal	Protamină (partial)	12-24 h	Nu/Nu
Streptokinază	Plasminogen	iv	23 min	Hepatic	Antifibrinolitice	3 h	Da/Da
Activator tisular de plasminogen	Plasminogen	iv	<5 min	Hepatic	-	1 h	Da/Da
Anticoagulante orale	Factori dependenți de vitamina K	Oral	2-4 zile	Hepatic	Vitamina K rFVIIa CCP PPC	2-4 zile	Da/Nu

În tabelul 15 sunt sintetizate date de farmacocinetică și farmacodinamie ale antiplachetarelor, anticoagulantelor și tromboliticelor utilizate în scop terapeutic (30).

Aspirina afectează agregarea plachetară prin inhibarea ireversibilă a secreției de tromboxan A2 (TxA2), acetilând cicloxigenaza (COX) 1 și 2 pe toată durata de viață a plachetelor (7-10 zile) (30). Există însă variabilitate individuală a răspunsului hematologic la oprirea aspirinei care poate fi ameliorat după o perioadă variabilă de la 48 de ore la 10 zile (46).

Există puține studii ale efectului tratamentului preoperator cu aspirina în chirurgia noncardiacă. Oprirea mai scurtă de 24 de ore nu are efect de reducere a riscului hemoragic și, în urgență se poate opera sub aspirină (47). În chirurgia elective a fost raportată o posibilă creștere a sângerării, mai ales în intervenții care se asociază de obicei cu o hemostază chirurgicală imperfectă (44). În general, aspirina nu crește riscul transfuzional (44). Evidențele medicale sunt sintetizate în tabelul 16 (44).

Studii recente care testează funcția plachetară cu teste mai sensibile decât TS arată că

Evidențe medicale ale riscului hemoragic în utilizarea preoperatorie a aspirinei (44)

Tip de chirurgie	Risc hemoragic
Amigdalecomie	crește sângerarea și numărul reintervențiilor hemostatice (nivel de evidență I-III)
Chirurgia șoldului	crește riscul de sângerare și transfuzie (nivel de evidență III) dozele mici de aspirină (160 mg) cresc riscul hemoragic și expunerea la transfuzie, mai ales dacă se asociază și HGMM (nivel de evidență I)
Chirurgia oftalmologică	crește ușor riscul hemoragic în proceduri care interesează structuri avasculare (corneea, cristalin) (nivel de evidență II)
Chirurgia intracraniană	antiplachetarele cresc riscul de sângerare perioperatorie (nivel de evidență III-V)
Chirurgia cardiacă	administrată preoperator, aspirina crește moderat sângerarea postoperatorie dar fără să afecteze necesarul transfuzional (nivel de evidență II-IV)
Chirurgia transabdominală a prostatei	crește sângerarea și transfuzia (nivel de evidență III)
Chirurgia transuretrală a prostatei	datele privind sângerarea și transfuzia sunt contradictorii (nivel de evidență II)
Travaliu	nu crește sângerarea (nivel de evidență II)
Chirurgia carotidei	nu crește riscul de sângerare intracraniană (nivel de evidență III)

HGMM = heparine cu greutate moleculară mică

plachetele sunt afectate la 3 ore de o doză mare de aspirină și disfuncția durează 3-5 zile (48). De aceea, cei care recomandă oprirea aspirinei preoperator susțin un interval liber de 5 zile, pacientul fiind operat în a 6-a zi (48). Înaintea procedurilor endoscopice se recomandă un interval liber de 3 zile și de 7 zile pentru asocierea aspirină-ticlopidină (49). În schimb, tratamentul preoperator cu aspirină nu constituie o contraindicație a anesteziei perimedulare (50).

Mai multe studii atestă însă riscul trombotic în cazul opririi preoperatorii a aspirinei (51). De altfel, în chirurgia carotidiană se recomandă continuarea tratamentului cu aspirină, care este dovedit că scade riscul de infarct miocardic postoperator (grad B) (44). Pentru alte tipuri de chirurgie non-cardiace nu există date suficiente pentru a justifica recomandări.

În decizia de a opri preoperator tratamentul cu aspirină trebuie să se țină cont de riscul hemoragic al operației, posibilitățile de hemostază chirurgicală, tehnica anestezică aleasă și de riscul cardiovascular al pacientului (51). O alternativă este să se înlocuiască aspirina cu flurbiprofene, un anti-inflamator non-steroidian (AINS) cu semiviată de 4-5 ore, cu 10 zile înaintea operației. O altă posibilitate este înlocuirea aspirinei cu o HGMM (enoxparina) administrată până în seara

dinaintea intervenției (51). Postoperator, reluarea aspirinei este recomandată cât mai rapid, în primele 6 ore (nivel de evidență IV) (44). Transfuzia profilactică de plachete nu este recomandată (grad C).

În chirurgia cardiacă, cele mai multe evidențe de nivel A susțin creșterea sângerării la coronarieni sub aspirină (52). Creșterea este însă mică, dependentă de doza de aspirină și poate fi minimalizată prin aplicarea unui program de conservare a sângelui sau utilizarea tehnicii off-pump. La pacienții la care operația cardiacă este urgentă se recomandă continuarea aspirinei (recomandare IIa). Excepție fac pacienții cu risc crescut de sângerare, care include: hipersensibilitatea la aspirină, trombocitopenia < 50000/mm³, trombocitopenia, administrarea concomitentă a altor antiplachetare ireversibile sau inhibitori de GP IIb/IIIa sau anticoagulante cu durată lungă de acțiune.

La cei cu operații cardiace electivă se recomandă oprirea aspirinei cu 3-5 zile înainte (clasa II a). Intervalul minim de siguranță ar fi de 48 de ore. Aceste decizii trebuie să ia în calcul și tratamentele anticoagulante și antiplachetare asociate și posibilitatea ca pacientul să aibă rezistență la aspirină. La aceștia din urmă continuarea aspirinei ar fi justificată (clasa IIb). Reluarea

Evidențe medicale ale riscului hemoragic în utilizarea preoperatorie a AINS (44)

Tip de chirurgie	Risc hemoragic
Amigdalecomii	cresc sângerarea și numărul reintervențiilor hemostatice (nivel de evidență 1)
Chirurgia șoldului	cresc riscul de sângerare și transfuzie (nivel de evidență III)
Chirurgia intracraniană	antiplachetarele în general cresc riscul de sângerare perioperatorie (nivel de evidență III-V)
Chirurgia cardiacă	cresc moderat sângerarea postoperatorie fără să afecteze transfuzia (nivel de evidență II-IV)
Operatia cezariană	nu cresc sângerarea (nivel de evidență II)

tratamentului cu aspirina postoperator precoce constituie o recomandare de clasa Ia, fiind dovedită îmbunătățirea permeabilității grafurilor și a mortalității postoperatorii (52).

Agenții anti-inflamatori nonsteroidieni (AINS) au un efect reversibil asupra inhibării COX, durata lor de acțiune fiind determinată de semi-viața de eliminare (51), care variază de la 2 ore la câteva zile (tabel 14). Dacă ei sunt administrați preoperator, există un risc hemoragic și se recomandă întreruperea tratamentului (30). În general, funcția plachetară se normalizează după 12 - 48 de ore (30). Riscul hemoragic este însă puțin documentat în literatură. De aceea, se preferă utilizarea celor cu semivieță scurtă. Evidențele medicale sintetizate de experții francezi sunt redate în tabelul 17.

Tienopiridinele (ticlopidina și clopidogrelul) acționează prin intermediul metaboliților activi care inhibă agregarea plachetară indusă de ADP, modificând ireversibil receptorii plachetari pentru ADP (44). Sinteza de tromboxan nu este afectată. Datorită timpului lung de înjumătățire și a efectului inhibitor al receptorilor ADP pe toată durata de viață a plachetelor, se recomandă

oprirea ticlopidinei cu 10-14 zile înainte de operație și a clopidogrelului cu 7 zile înainte (53).

Studiile recente din chirurgia cardiacă susțin creșterea sângerării și transfuziei la cei care primesc preoperator tienopiridine (54) și aceste rezultate au fost extrapolate în chirurgia non-cardiacă. Se consideră că riscul hemoragic este crescut în operațiile efectuate în urgență sub antiplachetare tienopiridinice, cu sau fără aspirină.(44) Evidențele sunt însă sărace (tabelul 18). Dacă tratamentul este oprit, el trebuie reluat în primele 4-6 ore postoperator (nivel de evidență IV). În cazul în care sângerarea este severă se recomandă transfuzia plachetară (44).

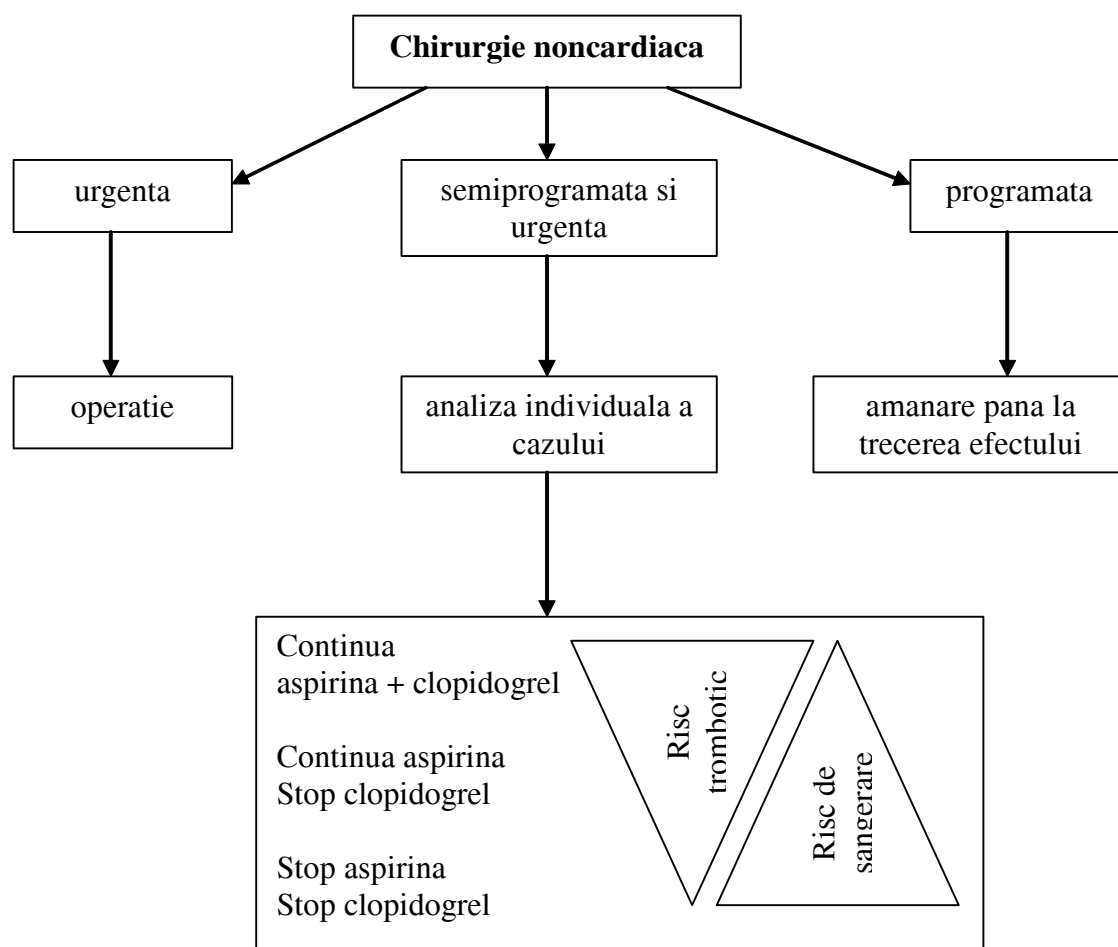
Pacientul cu stent și tratament dual cu aspirină și clopidogrel pune mari probleme perioperatorii datorită riscurilor atât hemoragice cât și tromboembolice. În prezent, se recomandă un interval de 1-3 luni între implantarea stentului coronarian și intervenția chirurgicală minoră care necesită oprirea scurtă a tratamentului (55). Oprirea medicației și operația în primele 6 săptămâni se însoțesc de o creștere inacceptabilă a evenimentelor trombotice (56). În funcție de balanța celor 2 complicații se recomandă algoritmul reprezentat în **figura 3** (57).

Tabel 18.

Evidențe medicale ale riscului hemoragic în utilizarea preoperatorie a tienopiridinelor (44)

Tip de chirurgie	Risc hemoragic
Chirurgia intracraniană	ticlopidina crește sângerarea și transfuzia (nivel de evidență II)
Chirurgia intracraniană	antiplachetarele cresc sângerarea perioperatorie (nivel de evidență III-IV)
Chirurgia generală	riscul hemoragic este crescut (nivel de evidență III)
Chirurgia cardiacă	crește riscul de sângerare (nivel de evidență IV)

Figura 3. Algoritm de management preoperator la pacientul cu stent coronarian si dublu tratament antiagregant plachetar (57)



Inhibitorii receptorilor plachetari GP IIb/IIIa sunt antagoniști de tip anticorpi monoclonali (abciximab), analogi peptidici (eptifibatide) sau nonpeptidici (tirofiban) care intră în competiție cu fibrinogenul și factorul von Willebrand pentru legarea de receptorul plachetar glicoproteic (44, 53). Semi-viața plasmatică a abciximabului este scurtă, de 30 minute iar semiviața biologică este de 12-24 de ore (58), efectul antiagregant la nivelul receptorului putând ajunge la 48 de ore (53). În acest interval transfuzia plachetară reversează parțial efectul abciximabului (58).

Eptifibatidul și tirofibanul au timpi de înjumătățire plasmatică mai lungi, de 1,5-2,5 ore dar afinitatea pentru receptori este mai mică și efectul lor dispare după 4-6 ore (53). Toți agenții prelungesc atât timpul de coagulare activat (ACT) cât și TTPa (58). Pe lângă efectul blocant plachetar, acești inhibitori induc și trombocito-

penie, care de obicei este tranzitorie dar, în unele cazuri, poate fi severă și să persiste mai multe săptămâni (30). Se recomandă monitorizarea numărului de trombocite la 2-4 ore și apoi zilnic (47).

Problema riscului hemoragic la pacienți tratați cu inhibitori ai glicoproteinei GP IIb/IIIa se pune de obicei în chirurgia cardiacă. Acești agenți blochează funcțional plachetele pe durata persistenței lor plasmatică și sunt incriminați în creșterea complicațiilor hemoragice în cazul în care se practică operații cardiace de urgență (59). De aceea, se recomandă amânarea unor gesturi invazive pe perioada prezenței lor în circulație (47). De obicei, ei se administrează asociat cu heparina și pacienții au un risc crescut de sângerare (30).

Evidențele medicale arată că abciximabul în perfuzie continuă sau administrat cu câteva ore înaintea operațiilor cardiace, crește riscul

hemoragic și al expunerii la transfuzie (nivel de evidență III) și se recomandă, un interval de minim 12 ore între administrarea abciximabului și operație și de 4-6 ore pentru celelalte (58). Există opinia că tirofibanul, paradoxal, nu crește sângerarea în chirurgia cardiacă, probabil prin protecția plachetară pe care o realizează împotriva efectelor CEC (52).

Anestezia perimedulară este formal contraindicată (58). În caz de sângerare se recomandă transfuzia plachetară, deși există riscul inhibării și a plachetelor transfuzate (47). Transfuzia plachetară profilactică s-a dovedit eficientă în cazul abciximabului, care este legat de receptor dar nu al tirofibanului sau eptifibatidului care circulă libere în plasmă și pot bloca receptorii plachetelor transfuzate (58). Tirofibanul poate fi eliminat prin hemodializă (58). Antifibrinolitice (aprotinina) și rFVIIa au fost utilizate cu succes în reversarea de urgență a efectelor (52).

5. Pacientul cu tratament anticoagulant sau trombolitic

Pacientul cu tratament anticoagulant sau trombolitic are un risc crescut de sângerare perioperatorie. Datele de farmacocinetică și recomandările de întrerupere înaintea unui act invaziv ale principalelor medicamente utilizate în practică sunt redată în tabelul 14 (30).

Heparina este cel mai cunoscut anticoagulant, fiind dovedit că reduce tromboza intravasculară.(33) Ea acționează prin formarea unui complex cu antitrombina III care inhibă trombina și, în măsură mai mică, factorii IX, XI, XII. Generarea de trombină este împiedicată prin inhibarea FX și a factorilor V și VIII. Ea are o semiviată de 60 de minute și este eliminată renal. Este antagonizată de protamină care se administrează în doză de 1 mg pentru 100 UI de heparină. Dacă pacientul primește doze profilactice de heparină (5000 UI la 12 ore), riscul de sângerare perioperatorie este minim și nu necesită modificarea tratamentului (30). În neurochirurgie sau înaintea unei anestezii perimedulare riscul hemoragic este însă inacceptabil și se recomandă un interval de minim 6 ore de la ultima doză de heparină (30). Există însă și posibilitatea ca riscul trombotic să fie apreciat crescut perioperator și

să fie necesară creșterea dozelor (44). Dacă riscul hemoragic este mare (neurochirurgie sau traumatism cranio-cerebral) administrarea trebuie oprită și se recomandă un sistem de compresie mecanică pentru profilaxia TEP (44).

Dacă pacientul primește heparina non-fracționată (HNF) în doze curative (TTPa 1,5-2,5 x normalul sau 45-75 secunde), riscul de sângerare perioperatorie este mare și experții americani recomandă oprirea heparinei cu minimum 6 ore înaintea intervenției și repornirea la aproximativ 12 ore, sub monitorizare atentă (30).

În cazul HGMM administrate curativ, riscul hemoragic este asemănător HNF (30). Vârful concentrației apare la 4 ore după o doză dar persistă până la 24 de ore (vezi tabel 164 și se recomandă un interval de minimum 12 ore de la ultima doză de HGMM până la intervenție (30). În urgență se poate administra protamină care antagonizează aproximativ 65% din activitatea anti-factor Xa a HGMM (60). Datorită riscului de acumulare și de prelungire a efectului, se recomandă dozarea activității factorului Xa la pacienții cu insuficiență renală, obezitate și gravide (30). În cazuri de sângerare masivă există posibilitatea reversării anticoagulării cu rFVIIa (61).

În opinia experților francezi, în situația în care pacientul primește preoperator tratament curativ cu heparină există mai multe posibilități (47):

- pacientul prezintă un mare risc hemoragic (traumatism cranian) și anticoagulantul este administrat pentru o patologie tromboembolică venoasă: se recomandă oprirea anticoagulantului și instalarea unui filtru în vena cavă inferioară;
- dacă pacientul este tratat pentru o patologie cardiacă (IMA, valvă mecanică) sau vasculară, consecințele opririi tratamentului anticoagulant trebuie discutate cu cardiologul și chirurgul;
- dacă se continuă anticoagularea se preferă HNF care poate fi monitorizată, antagonizată cu protamină și nu are risc de acumulare;
- dacă se decide administrarea curativă de HGMM, se preferă cele cu administrare la 12 ore, pentru a evita vârfurile mari de concentrație.

Experiența utilizării perioperatorii a altor anticoagulante, de tip inhibitori direcți de trombină, heparinoizi, pentazaharide, este limitată. Ele nu au antidot și, teoretic, riscul hemoragic este mai mare. Durata de acțiune a inhibitorilor direcți de trombină este însă scurtă. În schimb, pentazaharidul și danaparoidul au timpi de înjumătățire și durate de acțiune prelungite. În sângerări severe se poate utiliza rFVIIa (62).

Trombolitice. În general intervențiile se amână la pacienții care primesc tratament trombolitic până la normalizarea probelor de coagulare (30). Din fericire, efectul lor este de scurtă durată (tabelul 14). În cazul în care intervenția nu poate fi amânată se pot folosi, pe lângă produse de sânge care substituie factorii coagulării afectați, antifibrinolitice. Beneficiul acestora este documentat în chirurgia cardiacă (52).

Anticoagulantele orale de tip anti-vitamine K (AVK) acționează prin inhibarea gama-carboxilării în etapa de sinteză hepatică a factorilor dependenți de vitamina K (II, VII, IX și X) (63). Ele au multiple indicații dovedite ca benefice: prevenția primară și secundară a tromboembolismului pulmonar (TEP), a emboliilor periferice la cei cu valve mecanice sau fibrilație atrială, la cei cu sindrom antifosfolipidic, prevenția primară a IMA și a AVC, a recurenței de infarct și a decesului la cei cu IMA (64).

Nivelul de anticoagulare recomandat variază în funcție de indicație și de caracteristicile

pacientului. În cele mai multe situații este suficientă o anticoagulare moderată, țintind un INR între 2 și 3 (tabel 19) (23, 64). Excepție fac pacienții cu IMA care beneficiază de valori mai mari ale INR-ului pentru prevenirea reinfarctizării (23) și cei cu risc mare de infarct care primesc AVK pentru prevenția primară sau cu tromboze venoase care au fost tratați timp de 6 luni cu doze mari, la care se acceptă un INR mai mic, de 1,5-2 (64).

Din păcate, AVK au o margine mică de siguranță, interacționează cu multiple medicamente, necesită monitorizare de laborator greu de standardizat, induc un efect anticoagulant variabil inter- și intra-individual și pun probleme deosebite de complianță la tratament (63). Variațiile inter-individuale țin de factori de mediu și genetici iar cele intra-individualae de vârstă, medicații concomitente, dietă, stări maligne și volumul ficatului (63). În plus, pacienții care sunt în tratament preoperator cu AVK, au un risc crescut de sângerare și necesită oprirea sau chiar antagonizarea efectului medicamentos.

Recomandările nord-americane actuale privind atitudinea la pacienții care au valori supra-terapeutice ale INR-ului sau sângerează în cursul tratamentului cu AVK sunt sintetizate în tabelul 20. Ele sunt asemănătoare cu cele publicate în Europa (65).

Vitamina K₁ (VK₁) este antagonistul specific al anticoagulantelor de tip cumarinic. Ea există sub mai multe forme. Se utilizează de obicei cele orale și iv, forma subcutană fiind mai

Tabelul 19.

Nivele terapeutice ale INR-ului în diverse indicații ale AVK (44)

Indicație	Nivel terapeutic al INR
Prevenirea și tratamentul tromboembolismului venos	2,0-3,0
Fibrilație atrială	2,0-3,0
Boala valvulară	2,0-3,0
Valve cardiace	
Valve biologice	2,0-3,0
Valve mecanice	
Bidisc în poziție aortică	2,0-3,0
Cu risc tromboembolic mare	2,5-3,5
Infarct miocardic acut	
Prevenirea embolizărilor	2,0-3,0
Prevenirea reinfarctizării	3,5-4,5

Atitudine la pacienți cu INR supratераpeutic sau care sângerază (64)

Problemă	Recomandări
INR supratераpeutic dar < 5 fără sângerare semnificativă	Reducere sau omitere doză AVK Monitorizare mai frecventă Reluare cu doză mai mică când INR ajunge în zona terapeuțică Dacă creșterea INR este minimală nu trebuie redusă doza (grad 2C)
INR ≥ 5 dar < 9 fără sângerare semnificativă	1) Se omit 1-2 doze Monitorizare mai frecventă Reluare cu doză mai mică când INR ajunge în zona terapeuțică 2) Dacă riscul de sângerare este crescut, omitere doză și se administrează VK ₁ < 1-2,5 mg oral 3) Dacă este necesară o reversare mai rapidă în cazul unei intervenții urgente, se administrează VK ₁ < 5 mg oral, pentru a scădea INR-ul în următoarele 24 de ore. Dacă INR-ul este în continuare crescut, se mai administrează 1-2 mg VK ₁ (grad 2C)
INR ≥ 9 fără sângerare semnificativă	Se oprește AVK Se administrează VK ₁ 5-10 mg oral care va reduce INR în 24-48 ore Monitorizare mai frecventă Se suplimentează la nevoie doza de VK ₁ Reluare cu doză mai mică când INR ajunge în zona terapeuțică (grad 2C)
Sângerare importantă indiferent de INR	Se oprește AVK Se administrează VK ₁ 10 mg lent în perfuzie; se poate repeta la 12 ore Se suplimentează tratamentul cu PPC sau CPP, în funcție de urgența situației Se poate administra rFVIIa ca alternativă la CPP (grad 1C)
Sângerare care pune viața în pericol	Se oprește AVK Se administrează CPP și VK ₁ 10 mg lent în perfuzie Se poate administra rFVIIa ca alternativă la CPP Se repetă în funcție de INR (grad 1C)

VK₁= vitamina K₁

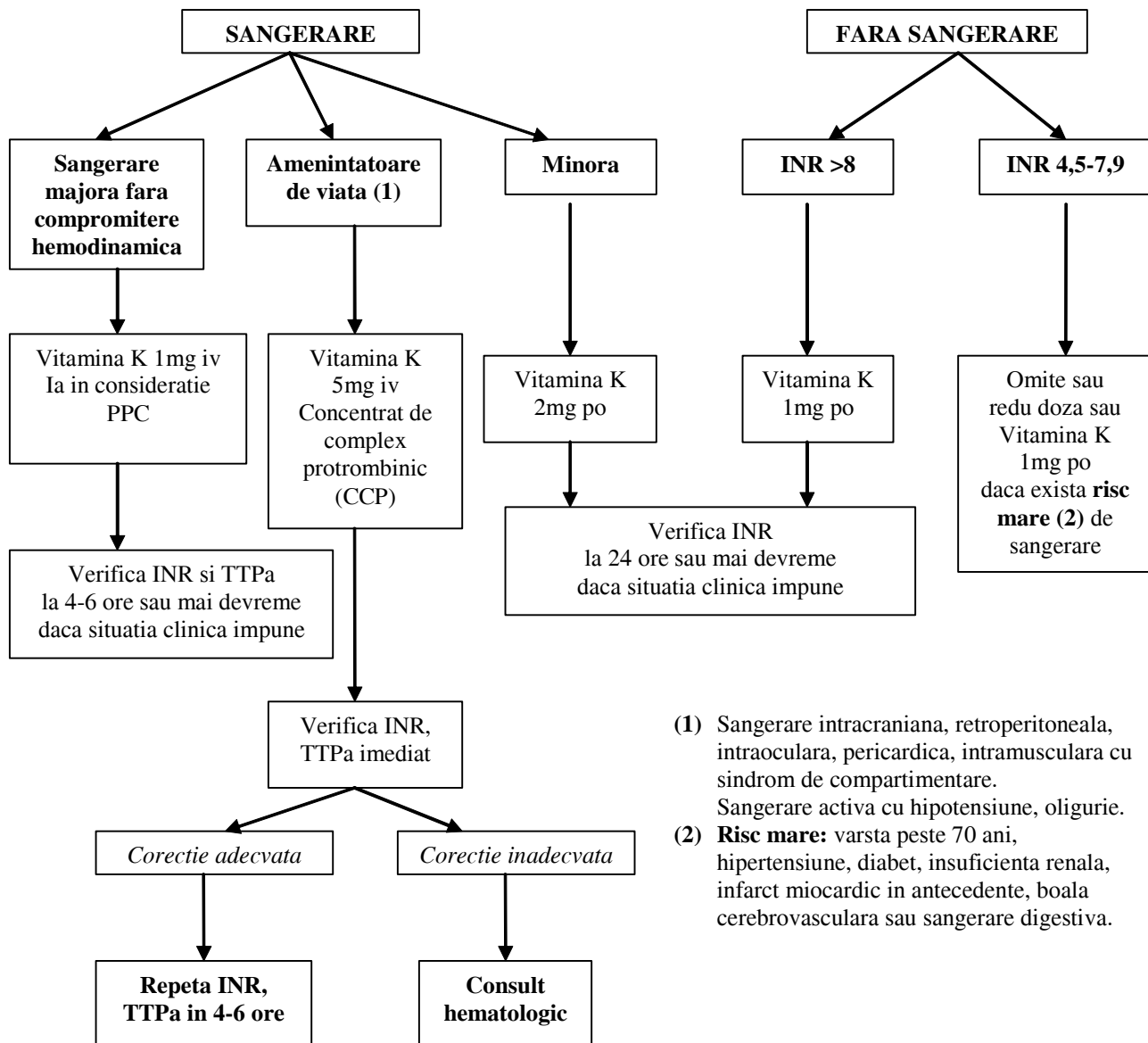
Observații: valorile INR > 4,5 frecvent nu sunt reproductibile și ghidul trebuie interpretat în contextul clinic

puțin predictibilă (64). Administrarea iv prezintă riscul reacțiilor anafilactice (66). Forma iv se poate administra și oral (67). Administrarea iv scade INR-ul în 4-6 ore în timp ce forma orală necesită un timp mai îndelungat (63). Trebuie remarcat însă că majoritatea studiilor se referă la reversarea warfarinei și rezultatele nu pot fi extrapolate la acenocumarol sau alte preparate (68). Dozele recomandate sunt mai mici în ghidurile europene decât în cele nord-americane, începându-se cu 1 mg oral sau iv (63). La copil se recomandă 30 μg/kg (69). Ideal, doza de VK₁ trebuie să scadă INR-ul la valori sigure dar nu subterapeutice, care pot induce rezistența în cazul readministrării AVK (70). Dacă tratamentul cu AVK trebuie reluat după administrarea de VK₁, se recomandă administrarea de heparină până când pacientul este din nou responsabil la AVK (64).

Un studiu american recent, pe 979 de pacienți în tratament cu AVK, a arătat că la pacienții cu INR >5 și <9, riscul de sângerare majoră la 30 de zile este mic, de numai 0,96% și că nu justifică administrarea de vitamina K (71). 50% dintre pacienții la care atitudinea a fost conservatoare, doar de oprire a AVK, au prezentat la 4-5 zile un INR de 2 sau mai mic. De altfel, recomandările europene actuale sunt de a utiliza vitamina K numai în cazul în care INR > 8 și pacientul prezintă risc de sângerare sau sângerare activă (figura 4).

Pacienții care primesc AVK și necesită proceduri invazive au indicație de reversare a anticoagulării (32). În urgență se administrează PPC iar, dacă este timp, se întrerupe tratamentul sau se administrează vitamina K. Riscul major în cazul opririi AVK este cel tromboembolic (64).

Figura 4. Ghid de antagonizare a efectului anticoagulantelor warfarinice (63)



- (1) Sangerare intracraniana, retroperitoneala, intraoculara, pericardica, intramusculara cu sindrom de compartimentare. Sangerare activa cu hipotensiune, oligurie.
- (2) **Risc mare:** varsta peste 70 ani, hipertensiune, diabet, insuficienta renala, infarct miocardic in antecedente, boala cerebrovasculara sau sangerare digestiva.

El variaza în functie de indicatia pentru care pacientul primea AVK, fiind maxim la valvulari (72). Trebuie avut în vedere ca multi dintre pacientii tratati cu AVK primesc si aspirina, ceea ce creste riscul hemoragic perioperator (47).

În tabelul 21 sunt sintetizate optiunile de reversare a AVK. CCP înlocuieste factorii dependenti de vitamina K. Doza recomandata este de 30 U/kg (63). Pe piata exista insa mai multe produse care diferă atât în tipul cât și în concentratia factorilor continuti. Avantajele administrării de CCP sunt volumul redus și inactivarea virală a produsului. Acesta este insa scump, trombogen și, provenind de la mai multi donatori,

are risc de transmitere a prionilor sau a altor agenti necunoscuti (63).

PPC înlocuieste factorii deficitari dar corectarea este doar partiala. De exemplu, cresterea de FIX nu este mai mare de 20% (63). Doza este de 15 ml/kg, ceea ce presupune administrarea unui volum mare. În plus, PPC se administreaza mai lent și are risc de transmitere virală. rFVIIa a fost utilizat cu succes pentru reversarea AVK (73) dar nu exista încă recomandări ferme pentru aceasta indicatie.

Nu este clar ce nivel al INR-ului trebuie acceptat în momentul unei proceduri invazive. Samama apreciaza ca unele interventii se pot

Tabel 21.

Opțiuni de reversare a AVK (63)

Tip de reversare	Resurse
Ultra-Rapidă (completă în 10-15 minute)	CPP + vitamina K iv
Rapidă (parțială)	PPC
Promptă (în 4-6 ore)	Vitamina K iv
Lentă (în 24 de ore)	Vitamina K oral
Ultra-lentă (în câteva zile)	Oprirea AVK

efectua la un INR < 2 (47). Dacă el este mai mare și operația este urgentă, recomandările franceze sunt asemănătoare cu cele americane.

În tabelul 22 sunt sintetizate recomandările pentru anticoagulare la cei cu intervenții invazive. Principiul general este de oprire a AVK și trecere la un anticoagulant parenteral. Normalizarea INR-ului se face în aproximativ 4 zile la cei cu INR 2-3 sub warfarină (74).

Aceste recomandări se bazează pe studii observaționale și trebuie aplicate diferențiat, în funcție de riscul pacientului dar și de costurile implicate. Din acest punct de vedere, administrarea de HGMM pare să fie preferată, pacientul putând fi tratat ambulator (64).

În literatura franceză în aceste situații se preferă HNF, fiind mai maniabilă perioperator, mai ales în contextul în care pacientul primește

Tabel 22.

Recomandări de anticoagulare la pacienți în tratament cu AVK supuși unor intervenții invazive (63)

Risc	Recomandări
Risc tromboembolic mic	Oprește AVK cu 4 zile înainte de operație pentru a permite INR să revină la normal Profilaxie postoperatorie de scurtă durată cu HNF (5000 U sc) sau HGMM și simultan readministrare de AVK Alternativa: profilaxie preoperatorie cu o doză mică de HNF sau o doză de HGMM (grad 2C)
Risc tromboembolic intermediar	Oprește AVK cu 4 zile înainte de operație pentru a permite INR să scadă 2 zile preoperator se administrează HNF în doză mică (5000 UI sc) sau HGMM doză profilactică Profilaxie postoperatorie de scurtă durată cu HNF (5000 U sc) sau HGMM și simultan readministrare de AVK Alternativa:doza mai mare de HNF sau HGMM (grad 2C)
Risc tromboembolic mare	Oprește AVK cu 4 zile înainte de operație pentru a permite INR să se normalizeze Cu aproximativ 2 zile preoperator, cand INR începe să scadă, se administrează HNF sau HGMM doze terapeutice+ Postoperator se administrează doza terapeutică de HNF sau HGMM și se reîncepe AVK (grad 2C)
Risc mic de sângerare	Se continuă AVK dar cu 4-5 zile înainte de operație în doze mai mici, tintind un INR 1,3-1,5* AVK se reîncep postoperator La nevoie, postoperator se poate suplimenta cu o doză mică de HNF (5000 UI sc) sau o doză profilactică de HGMM (grad 2C)

Risc tromboembolic mic: tromboembolism venos > 3 luni în urmă, fibrilație atrială fără istoric de AVC sau alți factori de risc, valva bidisc în poziție aortică

Risc tromboembolic mare: tromboembolism venos < 3 luni în urmă, valva mecanică în poziție mitrală, modele vechi de valve mecanice

+ Dacă se administrează HNF iv, perfuzia se oprește cu 5 ore înaintea operației. Dacă HNF sau HGMM se administrează sc, ultima injecție se face cu 12-24 ore înainte * acest nivel de anticoagulare s-a dovedit sigur în operații ortopedice și ginecologice

și antiplachetare (44). Reluarea AVK se face imediat după reluarea tranzitului intestinal sau când situația clinică o permite, începând cu o doză înjumătățită deoarece există riscul necrozei cutanate datorate insuficienței căii proteinei C (47). Suprapunerea anticoagulantelor orale și iv durează uneori o săptămână. Întreruperea heparinei se face numai după obținerea a două valori terapeutice ale INR-ului, la 24 de ore interval (47).

În literatura anglo-saxonă europeană se insistă pe faptul că nu există dovezi pentru a impune o anumită regulă și că tratamentul anticoagulant perioperator este condus în funcție de intensitatea anticoagulării, tipul de AVK utilizat, indicația pentru care este administrat, timpul avut la dispoziție până la operație, dacă se poate administra heparina iv și tipul operației (9). În general, se recomandă individualizarea strategiei. La pacienții cu risc mare tromboembolic intervalul fără anticoagulant trebuie să fie cât mai mic și se prefera HNF în doză terapeutică sau profilactică mare, care poate fi monitorizată și oprită cu 2-4 ore înainte de operație. Postoperator HNF poate fi repornită în doze crescânde. La cei cu risc mic tromboembolic intervalul fără anticoagulant poate fi mai mare și nu este obligatorie administrarea de anticoagulante iv. În această situație sunt preferate HGMM în doze profilactice. Există și opinia că durata opririi AVK și a profilaxiei preoperatorii cu heparine poate fi redusă prin administrarea de vitamina K timp de 24-28 de ore înaintea operației (75).

Procedurile stomatologice, care sunt foarte frecvente, necesită o abordare diferențiată deoarece există studii care susțin inutilitatea opririi sau reducerii dozei de AVK înaintea acestora (76). Se recomandă continuarea tratamentului cu AVK (grad 2B) și, în cazul în care apar sângerări locale, se recomandă utilizarea topică de antifibrinolitice (grad 2B) (64).

Nivelul crescut al INR se asociază cu mai multe complicații hemoragice perioperatorii. Mai important decât nivelul de anticoagulare și caracteristicile pacientului pentru riscul de sângerare este însă tipul intervenției, cel mai mare risc avându-l cele toracice. În chirurgia cardiacă, tratamentul preoperator cu anticoagulante orale nu crește sângerarea, putând avea chiar

efecte benefice de preservare a hemostazei postoperatorii și de reducere a sângerării prin generare redusă de trombină (77). Acești pacienți au intraoperator un ACT alungit, necesitând doze reduse de heparină.

În concluzie, testarea preoperatorie sistematică a hemostazei nu este eficientă. Ea trebuie restrânsă la pacienții care au istoric pozitiv pentru riscul hemoragic sau prezintă semne clinice sugestive. În cazul în care testele de laborator sunt indicate, primele care sunt recomandate sunt: TTPa, TP și numărătoarea plachetelor. În funcție de rezultatele acestora și contextul clinic se recomandă testarea suplimentară a hemostazei primare, coagulării și fibrinolizei. Pacienții cu anomalii congenitale sau dobândite ale hemostazei au risc hemoragic perioperator crescut și necesită măsuri de optimizare a competenței hemostatice, adaptate gravității deficitului și invazivității procedurii.

BIBLIOGRAFIE

1. EIKA, C.; HAVIG, O.; GODAL, H.C.; et al.: *The value of preoperative haemostatic screening*. Scand. J. Haematol. 1978; 21:349-54.
2. BLERY, C.: *Le bilan d'hémostase préopératoire: un changement pour la continuité?* Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2001; 20:669-71.
3. SAMAMA, C.M.: *Preoperative hemostatic disorders: significance and prevention*. Refresher courses. ESA 2002:141-4.
4. MAIRUHU, A.T.A.; van GORPTEN, CATE H.: *Monitoring of coagulation disorders*. Int. J. Intensive Care 2001; winter: 215-22.
5. KLOPFENSTEIN, C.E.: *Preoperative clinical assessment of hemostatic function in patients scheduled for a cardiac operation*. Ann. Thorac. Surg. 1996; 62:1918-20.
6. CUCUIANU, M.: *Hemostaza*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1994, p. 15-23, 39-76, 235-61, 332-8, 355-85.
7. DeLOUGHERY, T.G.: *Hemostasis and Thrombosis*. Landes Bioscience, Austin Texas 1999, p. 29-30.
8. de MOERLOOSE, P.: *Laboratory evaluation of hemostasis before cardiac operations*. Ann. Thorac. Surg. 1996; 62:1921-5.
9. BOMBELI, T.; SPAHN, D.R.: *Updates in preoperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage*. Br. J. Anaesth. 2004; 93:275-87.

10. OLIVER, W.C.; ERETH, M.H.; NUTTALL, G.A.: *Preoperative blood tests to prevent postoperative bleeding: how useful are they ?* In: Pifarré R. (ed) *Management of bleeding in cardiovascular surgery*. Hanley & Belfus, Philadelphia, 2000, p.161-91.
11. American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation*. *Anesthesiology* 2002; 96(2):485-96.
12. ROIZEN, M.F.; FOSS, J.F.; FISCHER, S.P.: *Preoperative evaluation*. In: Miller RD (ed.) "Anesthesia" (fifth edition). Churchill Livingstone, Philadelphia. 2000, p.824-83.
13. KAPLAN, E.B.; SHEINER, L.B.; BOECKMANN, A.J.: *The usefulness of preoperative laboratory screening*. *JAMA* 1985; 253:3576-81.
14. RAMSEY, G.; ARVAN, D.E.; STEWART, S.; et al.: *Do preoperative laboratory tests predict blood transfusion needs in cardiac operations?* *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1983; 85:564-9.
15. BARNETT, S.R.: *Is a preoperative screening clinic cost-effective?* In: Fleisher LA (ed) *Evidence-based practice of anesthesiology*. Saunders, Philadelphia 2004, p. 23-6.
16. FULLER, A.M.: *Evaluation and management of coagulation disorders in elective surgical patients*. *Laryngoscope* 1981; 91:1484-1500.
17. ACOSTA, M.; EDWARDS, R.; JAFFE, E.I.; et al.: *A practical approach to pediatric reffered with an abnormal coagulation profile*. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:1011-116.
18. BLERY, C.: *Le bilan preoperatoire de l'hemostase est-il inutile?* *STV* 1992; 4:315-7.
19. GABRIEL, P.; MAZOIT, X.; ECOFFEY, C.: *Relationship between clinical history, coagulation tests, and perioperative bleeding during tonsillectomies in pediatrics*. *J. Clin. Anesth.* 2000; 12:288-9.
20. PETERSON, P.; HAYES, T.E.; ARKIN, C.F.; et al.: *The preoperative bleeding time lacks clinical benefits: College of American Pathologist' and American Society of Clinical Pathologists' position article*. *Arch. Surg.* 1998; 133:134-9.
21. MANCUSO, C.A.: *Impact of new guidelines on physicians' ordering of preoperative tests*. *J. Gen. Intern. Med.* 1999; 14:166-72.
22. RAPAPORT, S.I.: *Preoperative hemostatic evaluation: Which tests, if any?* *Blood* 1983; 61:229-31.
23. BATES, M.S.; WEITZ, I.J.: *Coagulation Assays*. *Circulation* 2005; 112:e53-e60.
24. COLON-OTERO, G.; GILCHRIST, G.S.; HOLCOMB, G.R.; et al.: *Preoperative evaluation of hemostasis in patients with congenital heart disease*. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62:379-85.
25. HOFFMAN, M.; MANUCCI, P.: *Coagulation*. www.hemostasis.cme.
26. FRANCHINI, M.: *The platelet function analyzer (PFA-100): an update on its clinical use*. *Clin. Lab.* 2005; 51:367-72.
27. FAVALORO, E.J.; et al. *The utility the PFA-100 in the idenfication of von Willebrand disease*. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32:537-45.
28. DEMERS, C.; DERZKO, C.; DAVID, M.; et al.: *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders*. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2005; 27:707-32.
29. MANNUCCI, P.M.: *Treatment of von Willebrand's disease*. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:683-694
30. ROBERTS, H.; MONROE, D.; ESCOABR, M.A.: *Current concepts of hemostasis*. *Anesthesiology* 2004; 100:722-30.
31. AZAMFIREI, L.: *Managementul perioperator al bolnavului cu hemofilie*. In: Săndesc D (ed). *Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență*, Ed Cosmopolitan, Timișoara 2005:126-32.
32. HORROW, J.: *Management of coagulation and bleeding disorders*. In: Kaplan J, Reich DL, Konstadt SN (eds), *Cardiac anesthesia*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1999, p. 951-94.
33. SPENCE, R.K.; GREEN, A.: *Surgery in patients with acquired platelet and clotting deficiencies*. In: Spiess B, Spence RK, Shander A (eds). *Perioperative transfusion medicine*. Lippincot Williams& Wilkins, Philadelphia, 2006, p. 369-76.
34. DeLOUGHERY, T.G.: *Thrombocytopenia in critical care patiens*. *J. Intensive Care Med.* 2002; 17:267-82.
35. PRAVINKUMAR, E.; WEBSTER, N.R.: *HIT/ HITT and alternative anticoagulation: current concepts*. *Br. J. Anaesth.* 2003; 90(5):676-85.
36. AIRD, W.C.: *The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis*. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:869-81.
37. FILIPESCU, D.: *Trombocitopenia indusă de heparină. Paradoxul tratamentului anticoagulant*. Editura Celsius, București, 2005, p. 49-53, 77-83.
38. RODGERS, R.P.C.; LEVIN, J.: *A critical reappraisal of the bleeding time*. *Semin. Thromb. Hemost.* 1990; 16:1-20.
39. CATTANEO, M.; HARRISON, P.; HAYWARD, C.P.; et al.: *Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function*. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4:312-9.
40. CALDWELL, S.; PORTE, R.J.: *The coagulopathy of liver disease: balance and imbalance*. www.hemostasis.cme
41. MANUCCI, P.M.: *Abnormal hemostasis and bleeding in chronic liver disease. Are they related?* *No. J. Thromb. Hemost.* 2006, in press.
42. SCHETZ, M.: *Coagulation disorders in acute renal failure*. *Kidney Int.* 1998; 53: S06-S101.
43. SABOVIC, M.; SALOBIR, B.; BRATINA, P.; et al.: *The influence of the haemodialysis procedure on platelets, coagulation and fibrinolysis*. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2005; 34:274-8.

44. SAMMMA, C.M.; BASTIEN, O.; FORESTIER, F.; et al.: *Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 - summary statement*. Can. J. Anaesth. 2002; 49:s26-35.
45. CATTANEO, M.: *Aspirin and clopidogrel efficacy, safety, and the issue of drug resistance*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 24:1980-7.
46. SONKSEN, J.R.; KONG, K.L.; HOLDER, R.; et al.: *Magnitude and time course of impaired primary haemostasis after stopping chronic low and medium dose aspirin in healthy volunteers*. Br. J. Anaesth. 1999; 82:360-5.
47. SAMAMA, M.: *Prise en charge pour une chirurgie d'urgence de l'opere coronarien traite par anticoagulants et/ou agents antiplaquetaires*. In: Coriat P, Amour J (eds). Coeur et anesthesie. Arnette, Rueil-Malmaison, 2005, p. 275-82.
48. CAHILL, R.A.; MCGREAL, G.T.; CROWE, B.H.; et al.: *Duration of increased bleeding tendency after cessation of aspirin therapy*. J. Am. Coll. Surg. 2005; 200:564-73.
49. KOMATSU, T.; TAMAI, Y.; TAKAMI, H.; et al.: *Study for determination of the optimal cessation period of therapy with anti-platelet agents prior to invasive endoscopic procedures*. J. Gastroenterol. 2005; 40:698-707.
50. HORLOCKER, T.T.; WEDEL, D.J.; BENZON, H.; et al.: *Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on neuraxial Anesthesia and Anticoagulation)*. Reg. Anesth. Pain. Med. 2003; 28:172-97.
51. MANTZ, J.: *Prise en charge de l'opere coronarien sous antiplaquetaires*. In: Coriat P, Amour J (eds). Coeur et anesthesie. Arnette, Rueil-Malmaison, 2005, p. 274.
52. FERRARIS, V.A.; FERRARIS, P.S.; MOLITERNO, J.D.; et al.: *The society of thoracic surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary)*. Ann. Thorac. Surg. 2005; 79:1454-61.
53. KOVESI, T.; ROYSTON, D.: *Is there a bleeding problem with platelet-active drugs?* Brit. J. Anaesth. 2002; 88:159-62.
54. HARDY, J.F.: *Antiplatelet agents and perioperative bleeding*. Anesthesiology Rounds 2002; 1:1.
55. KALUZA, G.L.; JOSEPH, L.; LEE, J.R.; et al.: *Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary artery stenting*. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 35:1288-94.
56. VICENZI, M.N.; MEISLITZER, T.; HEITZINGER, B.; et al.: *Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study*. Brit. J. Anaesth. 2006; 96:686-93.
57. METZLER, H.; VINCENZI, M.N.; MUNCH A.; et al.: *Risk of recent coronary artery stenting before noncardiac surgery: on the edge between thrombosis and surgical bleeding*. 10th International Congress of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2006, Book of Proceedings, p. 37-9.
58. KAM, P.C.; EGAN, M.K.: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists*. Anesthesiology 2002; 96:1237-49.
59. GAMMIE, J.S.; ZENATI, M.; KORMOS, R.I.; et al.: *Abciximab and excessive bleeding in patients undergoing emergency cardiac operations*. Ann. Thorac. Surg. 1998; 65:465-9.
60. HOLST, J.; LINDBLAD, B.; BERGQVIST, C.; et al.: *Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous and low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin): An experimental investigation in healthy volunteers*. Blood Coagul Fibrinolysis 1994; 5:795-80.
61. CHAN, S.; KONG, M.; MINNING, D.M.; et al.: *Assessment of recombinant factor VIIa as an antidote for bleeding induced in the rabbit by low molecular weight heparin*. J. Thromb. Haemost. 2003; 1:760-5.
62. BIJSTERVELD, N.R.; MOONS, A.H.; BOEKHOLDT, S.M.; et al.: *Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers*. Circulation 2002; 106:2550-4.
63. HANLEY, J.P.: *Warfarin reversal*. J. Clin. Path. 2004; 57:1132-9.
64. ANSELL, J.; HIRSH, J.; JACOBSON, A.; et al.: *The pharmacology and management of the vitamin K antagonists*. Chest 2004; 126:204s-233s.
65. British Committee for Standards in Haematology. *Guidelines on oral anticoagulation*, 3rd. Br. J. Haematol. 1998; 101:374-87.
66. FIORE, L.D.; CANTILLON, C.E.; SCOLA, M.A.; et al.: *Anaphylactoid reactions to vitamin K*. J. Thromb. Thrombolysis 2001; 11:175-83.
67. WATSON, H.G.; BAGLIN, T.; LAIDLAW, S.T.; et al.: *A comparison of the efficacy and rate of response to oral and IV vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin*. Br. J. Haematol. 2001; 115:145-9.
68. AGENO, W.; CRAWTHER, M.; STEIDL, L.; et al.: *Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomised controlled trial*. Thromb. Haemost. 2002; 88:48-51.
69. BOLTON-MAGGS, P.; BROOK, L.; et al.: *The use of vitamin K for reversal of overwarfarinization in children*. Br. J. Haematol. 2002; 118:124.
70. SHETTY, H.G.; BACKHOUSE, G.; BENTLEY, O.P.; et al.: *Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1*. Thromb. Haemost. 1992; 67:13-5.
71. GARCIA, D.A.; REGAN, S.; CROWTHER, M.; et al.: *The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy*. J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47:804-8.

72. STEIN, P.D.; ALPERT, J.S.; BUSSEY, H.I.; et al.: *Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves*. Chest 2001; 119 (suppl):220S-227S.

73. SOERENSEN, C.C.; JOHANSEN, P.; NIELSEN, G.L.; et al.: *Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects*. Blood Coagul. Fibrinolysis 2003; 14:469-77.

74. WHITE, R.H.; McKITTRICK, T.; HUTCHINSON, R.; et al.: *Temporary discontinuation of*

warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. Ann. Intern. Med. 1995; 122:40-2.

75. DUNN, A.; TURPIE, A.G.G.: *Perioperative management of patients on oral anticoagulants: a systematic review*. Arch. Intern. Med. 2003; 163:901-8.

76. VICENTE BARRERO, M.; KNEZEVIC, M.; TAPIA, M.; et al.: *Oral surgery in patients undergoing oral anticoagulant therapy*. Med. Oral 2002; 7:63-70.

77. DIETRICH, W.; DILTHEY, G.; SPANNAGL, M.; et al.: *Warfarin pretreatment does not lead to increased bleeding tendency during cardiac surgery*. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1995; 9:250-5.