

Toleranta la anemie si triggerii de transfuzie

Serban M. Marinescu

217

Concentratia de Hb adecvata intr-o anumita situatie clinica, depinde de existenta unei cantitati suficiente de oxigen transportat spre tesuturi spre a satisface nevoile metabolice. Decizia de a transfuza un pacient nu trebuie sa se bazeze numai pe nivelul de Hb, deoarece rezultatul frecvent va fi supratreansfuzarea anumitor pacienti sau de a subtreansfuza pe altii. O mai buna intelegere a raspunsului fiziologic ce se dezvoltă in timpul anemiei acute isovolemice si factorii clinici care pot limita abilitatea organismului de a mentine o oxigenare tisulara adecvata, va permite clinicianului sa defineasca mai bine triggerii de transfuzie pentru fiecare pacient.

Mentinerea ofertei tisulare de oxigen, in timpul unei reduceri acute a concentratiei de Hb, depinde de 2 factori: debitul cardiac si cresterea extractiei de oxigen. Aceste doua mecanisme necesita conditii normovolemice prin prezervarea unui volum sanguin circulant suficient.

Debitul cardiac (CO) creste in anemia isovolemica, in principal prin cresterea stroke-volumului. Frecventa cardiaca poate contribui deasemeni, dar numai la pacientul treaz (1).

Cresterea stroke-volumului apare in stransa corelatie cu scaderea Ht (2), cu reducerea vasozitatii sanguine, rezultand o augmentare a returului venos si o scadere a rezistentei vasculare periferice totale. Aceste modificari conduc la imbunatatirea functiei miocardice (creste functia contractila). In final, cresterea adecvata a CO, ca raspuns la anemia izovolemica depinde si de prezenta unui sistem nervos autonom intact si de tonusul α -adrenergic (3).

Al 2-lea mecanism compensator – cresterea extractiei de oxigen, permite o mai buna armonizare a relatiei cerere/oferta la nivelul tisular. Acest mecanism atrage dupa sine, modificari fiziologice ce apar la nivelul sistemic si la nivel de microcirculatie.

La nivel sistemic, o mai buna armonizare a ofertei cu cererile tisulare, necesita o redistributie a fluxului sanguin spre ariile cu cereri mari cum sunt creierul si inima, rezultand o utilizare mai eficienta. Aceasta crestere a fluxului sanguin la inima si creier apare deoarece aceste organe sunt flow-dependente, in contrast cu altele ca aria splanchnica, rinichiul si pielea care sunt flow-independente. Organele flow-dependente extrag cel mai mult oxigen disponibil chiar in conditii bazale si nu pot creste extractia de oxigen suplimentar pentru necesitatile metabolice.

Fluxul sanguin coronarian creste chiar mai mult decat fluxul sanguin cerebral, deoarece si cererile miocardice de oxigen cresc in timpul anemiei. Cand Ht este redus la ~12%, consumul miocardic de oxigen este mai mult decat dublu. In aceste conditii, vasodilatatia coronariana este aproape maximala. Sub un Ht de 10%, fluxul sanguin coronarian nu poate face fata cresterii necesarului miocardic de oxigen, dezvolta ischemie si apare insuficienta cardiaca (date experimentale 4).

Excesul de perfuzie la nivelul creierului si inimii, apare pe seama organelor flow-independente, la nivelul carora apare o vasoconstrictie relativa. Aceasta redistributie regionala a fluxului sanguin, se datoreste in parte stimulării α -adrenergice.

La nivelul microcirculatiei, numeroase "ajustari" fiziologice contribuie pentru a asigura o utilizare mai eficienta a continutului de O_2 (5). Principalul efect al hemodilutiei pe microcirculatie, este cresterea velocitatii hematiilor care permit fluxului sanguin sa mentina la nivelul capilarelor un Ht > 20%. Aceasta crestere a velocitatii fluxului, stimuleaza vasomotilitatea arteriala si asigura o distributie mai omogena a hematiilor in reteaua capilara si imbunatatirea transferului de oxigen spre tesuturi.

In final schimbarile in moleculele de Hb, vor duce la o utilizare mai eficienta a oxigenului tisular in anemie. Apare o deviere spre dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei, crescand eliberarea de O_2 la o tensiune constanta a O_2 . Aceasta incepe la o Hb = 9 g/dl si devine mai prominenta cand nivelul scade sub 6,5 g/dl (6), fenomen ce se datoreste cresterii sintezei de 2,3 difosfoglicerat.

Eficacitatea transfuziei de sange alogen

Transportul de oxigen

Oferta de O_2 [DO_2] este rezultatul produsului dintre debitul cardiac [CO] si continutul arterial de oxigen [CaO_2].

$DO_2 = CO \times CaO_2$ unde DO_2 este exprimat in ml/min, CO in l/min si CaO_2 in ml/L

$CaO_2 = [(SaO_2 \times K_1 \times Hb) + (K_2 \times PaO_2)]$ unde $SaO_2\%$ reprezinta satu-

ratia de oxigen; K_1 reprezinta capacitatea de transport – oxigen a Hb care este de 1,34 ml/gr; Hb reprezinta concentratia de Hb in gr/l; K_2 reflecta coeficientul de dizolvare al O_2 in plasma la temperatura corpului, care este de 0,23 ml/l iar PaO_2 reprezinta presiunea partiala a O_2 in sangele arterial (KPa). Deci:

$$DO_2 = [CO \times SaO_2 \times K_1 \times Hb] + [K_2 \times PaO_2]$$

In conditii fiziologice (cand respiram aer) O_2 este in principal legat de Hb (> 98%) in timp ce cantitatea de O_2 dizolvata in plasma (< 2%) are o importanta minora. In conditii de hemodilutie extrema si ventilatie cu oxigen 100% (ventilatie hiperoxica), se schimba dramatic aceasta relatie cu o crestere substantiala a fractiei de oxigen dizolvate ce va avea o contributie mult mai importanta (>70%) in consumul de oxigen (VO_2) si reducere semnificativa a mortalitatii (7). De aceea, ventilatia hiperoxica a fost propusa ca metoda importanta (in cazul pierderii de sange) de reducere a nevoii de transfuzie de masa eritrocitara [MER].

In conditii fiziologice DO_2 [800–1200ml/min] depaseste VO_2 [200 – 300 ml/min], cu cca. de 4 ori, rezultand o rata de extractie a O_2 [$O_2ER = VO_2/DO_2$] de 20–30%. In consecinta chiar la scaderi importante ale concentratiei de Hb (dar cu ceilalti factori determinanti ai DO_2 ramanand constanti) rezulta o oferta suficienta (DO_2) pentru necesitatile tisulare de O_2 .

Pe de alta parte, sub o concentratie critica a Hb, vom avea o scadere nu numai a DO_2 , dar si a VO_2 . Aceasta relatie dintre VO_2 si DO_2 este raportata la conceptul de DO_2 critic. Deasupra valorii de DO_2 critic, oxigenarea tisulara este suficienta, VO_2 ramanand constant, fiind deci " **DO_2 -independent**". Daca DO_2 critic este sub prag, necesarul de oxigen nu mai este asigurat, rezultand o scadere a VO_2 . Aceasta stare este caracterizata de relatia " **VO_2/DO_2 -dependenta**" si de aparitia hipoxiei tisulare.

Pierderile de sange de cauza chirurgicala sau dupa trauma reprezinta cauzele majore ce necesita transfuzie. Una din principalele tinte la pacientii cu pierderi sanguine este de a restaura o volemie adecvata, situatie in care apare anemia normovolemica. Raspunsul adaptativ la scaderea concentratiei de Hb, include alterarea fluxului sanguin la nivel central, regional si microcirculatie, precum si devierea curbei de disociere a oxihemoglobinei. In aceste situatii, factorii de adaptare la anemie sunt reprezentati de: cresterea CO, redistributia fluxului sanguin si cresterea extractiei de oxigen [O_2ER] (8).

Rationamentul transfuziei de sange

Rationamentul ce sta la baza transfuziei de MER nu urmareste numai cresterea CaO_2 si astfel si a DO_2 , dar mai ales cresterea VO_2 , prin aceasta restaurand o oxigenare tisulara adecvata. Crescand DO_2 fara o crestere con-

comitentă a VO_2 , poate indica absența relației VO_2/DO_2 -dependentă astfel orice creștere a DO_2 poate avea o relevanță indoielnică. Prin urmare dacă după transfuzia de MER nu există o creștere a VO_2 , aceasta poate fi explicată numai prin absența datoriei de O_2 înainte de transfuzie. Există o evidență clară că preexistentă relației VO_2/DO_2 -dependentă și deci a hipoxiei tisulare, este urmată de creșterea VO_2 după transfuzie. La întrebarea despre factorii care identifică pacienții cu răspuns favorabil prin creșterea VO_2 după transfuzie s-a constatat că Hb pre-transfuzională, fracția de eiecție preoperatorie și vârsta nu au legătură cu răspunsul individual privind influența indexului cardiac (Ci); DO_2 și $VO_2 O_2ER > 45\%$, poate fi un parametru (trigger) în algoritmul transfuziei. Perturbarile ce apar la sângele conservat (scădere a 2,3-DPG, depleția de ATP, eliberarea de substanțe pro-inflamatorii) cu devierea la stânga a curbei de disociere a Hb (crește afinitatea pentru oxigen), pot fi motive de non-creștere a VO_2 după transfuzie.

Limitele de toleranță ale anemiei

Numeroase studii au demonstrat că ambele răspunsuri adaptative, creșterea CO și a extractiei de O_2 apar în stadiile precoce ale anemiei izovolemice. Aceste răspunsuri permit menținerea unei balanțe tisulare de O_2 până la un Ht de 10 – 12 %. Sub această valoare "critică", oferta de O_2 nu mai acoperă necesitățile tisulare de oxigen și apare hipoxia tisulară. Valoarea Hb critice trebuie definită ca valoarea sub care oferta de O_2 devine "oferta-dependentă".

Studii pe voluntari sănătoși, conștienți, au demonstrat că oxigenarea tisulară rămâne adecvată în timpul hemodilutiei izovolemice severe până la valori ale Hb de 5 g/dl (9).

Cu toate acestea în perioada postoperatorie riscul de mortalitate/morbiditate crește și devine foarte mare la valoarea Hb sub 5 – 6 g/dl (9). Toleranța la hemodilutia izovolemica acută severă depinde nu numai de integritatea celor 2 mecanisme compensatorii, dar și de nivelul cerințelor de oxigenare tisulară.

Factorii asociați cu scăderea toleranței la anemie

Orice factor care alterează unul din cele 2 mecanisme de răspuns (fie debitul cardiac, fie extractia de oxigen) va reduce toleranța pacientului la anemie.

Factorii ce alterează răspunsul fiziologic la anemia izovolemica:

Factorii asociați cu scăderea CO:

- Hipovolemia
- Insuficiența cardiacă

- Agenti inotropi negativi
- Boli valvulare si coronariene

Factori asociati cu scaderea extractiei de O_2 :

- Sepsis
- ARDS (Sindr. de detresa respiratorie acuta)
- SIRS (Sindr. de raspuns inflamator sistemic)
- Sindrom de ischemie – reperfuzie
- Droguri vasodilatatoare

Factori asociati cu alterarea schimburilor gazoase:

- ARDS
- Boli pulmonare obstructive cronice

Factori asociati cu cresterea consumului de O_2 :

- Febra
- Durere
- Sepsis, SIRS
- Hiperventilatie

Mentinerea unui volum adecvat este de importanta capitala.

Raspunsul CO la hemodilutie poate fi redus prin alterarea contractilitatii miocardice. Administrarea de agenti inotropi negativi (ex. β -blocante) au ca rezultat scaderea raspunsului CO la hemodilutie.

Bolile coronariene vor limita evident toleranta cardiaca la hemodilutia isovolemica. Deoarece extractia miocardica de oxigen este deja aproape de maximum in conditii de repaus, mentinerea consumului miocardic de oxigen depinde in esenta de cresterea fluxului sanguin coronarian. Prin urmare, rezerva coronariana (diferenta dintre fluxul sanguin coronarian maxim si fluxul sanguin coronarian de repaus) este semnificativ reduca in timpul hemodilutiei, in special la pacientii cu boli coronariene care au deja scazut fluxul sanguin coronarian maxim. Cel mai scazut nivel tolerabil, [nivel critic al Ht] la acesti pacienti este semnificativ mai crescut la $\sim 18\%$ (date experimentale pe animale). Acesti pacienti chiar daca tolereaza un grad de hemodilutie peroperator, ei vor necesita un Ht crescut in perioada postoperatorie imediata spre a mentine necesarul de oxigen tisular (in special la nivelul miocardului).

Pacientii cu boli cardiovasculare si un Ht scazut preoperator au un risc crescut de deces fata de pacientii fara boli cardio-vasculare cu acelasi nivel al Ht (9). O interactiune similara se observa si intre bolile cardio-vasculare si nivelul de Hb postoperator (9).

La pacientii fara boli cardio-vasculare evidente, varsta pare a nu fi un factor determinant pentru toleranta anemiei, desi mecanismele compensatorii sunt mai putin eficiente.

Insuficienta respiratorie limiteaza "ajustarile" fiziologice la anemia acuta. Pe de o parte oxigenarea arteriala este alterata prin scaderea capacitatii de transport a sangelui, pe de alta parte hemodilutia perturba schimbul gazos la nivel pulmonar, probabil prin alterarea vasoconstrictiei pulmonare hipoxice. La acesti pacienti, Ht optim nu este cunoscut, dar cei cu insuficienta respiratorie cronica dezvolta policitemie spre a mentine o oxigenare tisulara adecvata.

In starile critice, mecanismele compensatorii sunt reduse de prezenta hipovolemiei, hipoxemiei sau depresiei functiei miocardice si/sau alterarii mecanismelor de extractie de O_2 tisulara. In numeroase situatii, necesitatile de O_2 sunt crescute datorita febrei, durerii, stresului sau cresterii muncii respiratorii.

Nu este o surpriza ca anemia este asociata cu cresterea riscului de morbiditate sau mortalitate la pacientii critici in special la cei cu boli cardio-vasculare.

Agentii anestezici au in general efecte depresante pe aparatul cardio-vasculare si sistemul nervos autonom, deci scad nivelul de raspuns al CO la hemodilutia isovolemica. Pe de alta parte anestezia scade necesitatea de oxigen tisular, deci toleranta la anemie (nivelul de Ht critic) depinde de balanta dintre cele 2 efecte. Studiile demonstreaza ca, aprofundarea anesteziei este asociata cu cresterea efectului depresant pe CO, apoi pe reducerea cererilor metabolice rezultand o scadere a tolerantei la anemia acuta isovolemica (12).

Triggerii de transfuzie

Concentratia de Hb adecvata pentru o anumita situatie clinica depinde de existenta unei cantitati suficiente de transportor de oxigen spre a asigura necesitatile de oxigenare ale tesuturilor. Semnele clinice ale unei oxigenari tisulare inadecvate in timpul anemiei includ: tahicardia, hipotensiunea, ameteala – dar sunt non-specifice.

Oricum ele sunt absente la pacientul sedat sau anesteziat. La pacientul critic, saturatia de oxigen din sangele venos mixt (SvO_2) este frecvent folosita spre a detecta dezechilibrul dintre cererea si oferta de oxigen. Numeroase observatii clinice au condus la sugestia ca SvO_2 sau rata extractiei de oxigen pot fi folosite ca ghid fiziologic de incredere pentru transfuzie. La spitalul "Martorii lui Jehovah", nivelul critic de Hb a fost atins la o valoare a SvO_2 de 56 % si o rata de extractie a oxigenului de 44 %.

Decizia de a administra o transfuzie trebuie evaluata individual si depinde nu numai de concentratia de Hb dar si de statusul fizic (rezerve fiziologice) conditii clinice (sepsis, sedare, pierdere de sange), posibilitati de monitorizare si efecte adverse.

Efecte adverse ale transfuziei de sange (13)

Infectii

- Bacteriene (1/500.000)
- Hepatita B (1/220.000)
- Hepatita C (1/1,6 mil)
- HIV (1/1,9 mil)

Reactii imune

- Reactii hemolitice acute (1/35.000)
- Injurie pulmonara acuta (1/5000)
- Reactii alergice
 - Urticarie – (1/100)
 - Anafilaxie (1/1000)
 - Soc anafilactic (1/50.000)
- Febra non-hemolitica 1/200

Erori de transfuzie

- Transfuzie incompatibila (1/33.000)
- Pacient gresit transfuzat (1/15.000)

Cea mai buna evaluare a oxigenarii sistemice este extractia de O_2 periferic ce poate fi masurata ca diferenta ($SaO_2 - SvO_2$). Avem nevoie doar, de un cateter venos central spre a masura SvO_2 si un puls-oximetru pentru a masura SaO_2 . Daca diferenta ($SaO_2 - SvO_2$) se apropie de 50 % nu avem motiv sa suspectam un CO scazut iar transfuzia de MER trebuie luata in considerare.

Concluzii

In timpul anemiei, scaderea acuta a capacitatii de transport a O_2 , necesita ajustari fiziologice ce apar la nivel sistemic si de microcirculatie ce au ca rezultat cresterea CO si a extractiei de O_2 tisular. Acestea sunt eficiente si permit mentinerea unei oferte de oxigen la un Ht de 10 -15 % in conditii de repaus.

In conditii patologice, toleranta la anemie depinde de abilitatea de a folosi aceste mecanisme si de necesitatile de oxigenare tisulara. Mentinerea unui

volum sanguin circulator adecvat este de importanta capitala. SvO₂ este utilizat spre a detecta dezechilibrul dintre cererea si oferta de O₂ si poate fi un trigger fiziologic pentru transfuzie. In orice caz decizia de a administra transfuzie nu trebuie bazata numai pe nivelul de Hb.

BIBLIOGRAFIE

1. Icks B, Rigolet M, et al. *Anesth* 2000; 93:1011.
2. Licker M, Ellenberger C, et al. *Crit. Care Med* 2005;33:591.
3. Habler DP, Kleen MS, et al. *Anesth Analg* 1996;83:451.
4. Cain SMJ. *Appl Physiol* 1977; 42:228.
5. Messmer K. 2001.
6. Sibbald WJ, Doig GS. 1995.
7. Meier J, Kemming GI, et al. *Anesthesiology* 2004; 100:70-6.
8. Morisaki N, Sibbald WJ. *Crit Care Clin* 2004; 20:13-23.
9. Carson JL, Novec H, et al. *Transfusion* 202; 42:812.
10. Lieberman JA, et al. *Anesth* 2000; 92:407.
11. Levy PS, et al. *Am J Physiol* 2003; 265.
12. Van der Linden P, de Hert S. *Anesth* 2003;99:97.
13. Goodrough LT. *Crit Care Med* 2003; 31:5678.