

HEMOSTAZA NORMALA SI PATOLOGICA

Daniela Filipescu

261

Hemostaza fiziologica

Nu exista o definitie universal acceptata pentru hemostaza. Ea reprezinta "controlul sangerarii fara consecinte trombotice patologice" (1). Coagularea este functia hemostatica majora reponsabila de prevenirea si oprirea sangerarii cauzata de o injurie (2).

Mecanismul coagularii. Coagularea normala implica interactiunea mai multor componente: endoteliu vascular, plachete si glicoproteine plasmatiche. Ea este controlata strans prin mecanisme de feed back pozitive si negative si contrabalansata de sistemul fibrinolic.

Endoteliul joaca un rol crucial in mentinerea starii fluide a sangelui si in limitarea formarii cheagurilor doar la nivel local. Dupa producerea unei leziuni vasculare, celulele endoteliale exprima factori procoagulanti de tipul factor tisular (FT), activatorul inhibitorului plasminogenului (PAI), factor von Willebrand (FvW) si receptori activati de proteaza (PAR) iar in scopul inhibarii formarii cheagului, exprima inhibitorul cail factorului tisular (tissue factor pathway inhibitor - TFPI), heparan sulfat, trombomodulina, receptorul endotelial al proteinei C, activatorul tisular al plasminogenului (t-Pa), ecto ADP-aza, prostaciclina, oxid nitric si ADAMTS, o metalo-proteaza care are rolul de a limita activitatea procoagulanta a FvW (1,2,3).

Plachetele au mai multe roluri in timpul hemostazei: aderare, degranulare, agregare, fuziune si procoagulant (2). Când endoteliul este lezat, este expusă matricea subendotelială, bogată în FvW și colagen, care favorizează aderarea plachetelor prin intermediul receptorilor glicoproteici (GP) Ib/IX/V și Ia/IIa și inițierea activării (3). În cursul aderenței sunt activați receptorii plachetari GP IIb/IIIa, care se pot lega de fibrinogen și FvW, rezultând agregarea plachetară. Plachetele activate eliberează în spațiul extracelular conținutul

granulelor alfa si dense. Procesul degranularii este dependent de sinteza prostaglandinelor. În urma degranularii plachetele eliberează în spațiul extracelular material procoagulant ca: FvW, factorul V, beta-tromboglobulina, factorul 4 plachetar, fibrinogen, adenosin difosfat (ADP), serotonina, calciu etc. Substanțele eliberate, în special ADP, faciliteaza o bucla de feedback pozitiv care accentueaza eliberarea de ADP si tromboxan A2, rezultand agregarea secundara (2). Plachetele au rol procoagulant si prin furnizarea suprafetei membranare fosfolipidice (factorul 3 plachetar-F3P) pentru desfasurarea reactiilor proteinelor coagularii.

În modelul clasic al coagularii glicoproteinele plasmatiche actioneaza în cascada, pe doua cai, intrinseca si extrinseca, care se intalnesc la nivelul activarii factorului X (calea comuna), rezultand formarea trombinei care cliveaza fibrinogenul în monomeri de fibrina care sunt polimerizati si stabilizeaza cheagul plachetar (**figura 1**). Acest model în cascada este util intelegerii testelor de laborator dar nu reflecta procesul coagularii in vivo, care este mai complex. Modelul actual al coagularii, este bazat doar pe o cale comuna, în care interactiunea dintre FT si factorul VII (FVII) are un rol esential si se desfasoara în 3 faze care se intrepratund: initierea, amplificarea si propagarea (4) (**figura 2**).

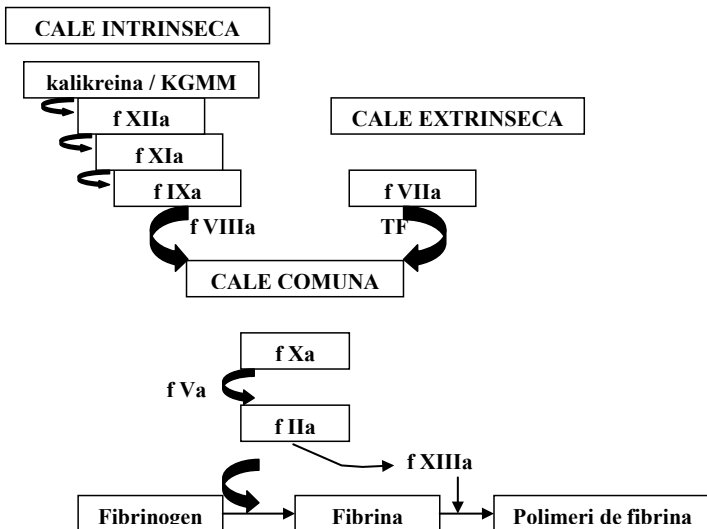


Figura 1. Sistemul clasic al coagularii.

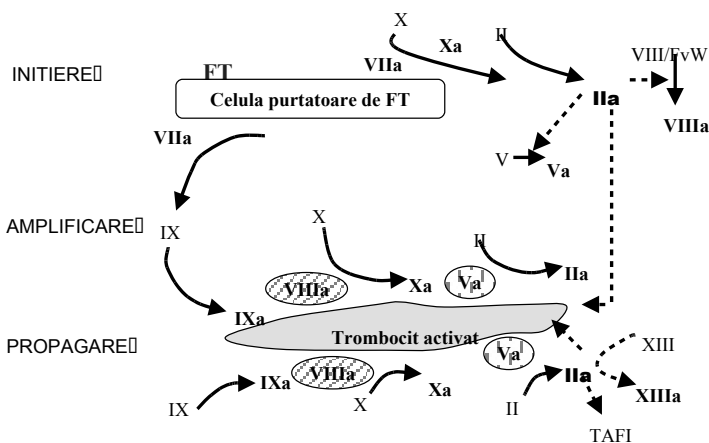


Figura 2. Modelul celular al coagulării fiziologice (modificat după ref. 4).

In *faza de initiere*, lezarea tesutului transforma endoteliul intr-o suprafata activa, care favorizeaza coagularea localizata (1). Factorul initiator al hemostazei este FT, o glicoproteina membranara expusa la suprafata pericitelor si fibroblastilor subendoteliali (3). Acesta se leaga (si activeaza) de FVII, o serin-proteaza care circula normal liber in sange si in forma activata in concentratii mici (2). Complexul FT-FVIIa activeaza factorii X si IX (4). FXa (tot o serin-proteaza) transforma protrombina (factorul II) in trombina si factorul V in factorul Va (1). Trombina astfel generata este in cantitati infime dar suficiente pentru a initia formarea cheagului si a activa plachetele (2).

In timpul *amplificarii* cheagului, generarea de trombina este crescuta prin bucle de feed-back pozitiv. Producerea FVIIa are efect de feed back pozitiv, rezultand o cantitate mai mare de complex FT-VIIa. Procesul se muta de la nivelul celulei purtatoare de FT la nivelul plachetelor care vor juca un rol central. In cursul aderarii ele sunt activate partial. Cantitatile mici de trombina, deja formate pe calea FT-FVIIa/FXa le pot activa complet prin intermediul receptorilor PAR-1 si PAR-4 (3). Trombina activeaza si o serie de co-factori non-enzimatici, ca FV si FVIII care vor amplifica formarea protrombinei. In timpul activarii, plachetele elibereaza FV partial activat care va fi complet activat de trombina si FXa. O parte din trombina formata initial se leaga de receptori non-PAR si activeaza la suprafata plachetelor FVIII si FXI. FXIa (o serina-proteaza) mediaza activarea FIX iar FVIIIa serveste drept co-factor. Serin-proteaza FIXa activeaza FX iar FVa serveste drept cofactor.

In timpul *propagarii* cheagului, proteazele active se combina cu cofactorii lor la suprafata plachetelor si genereaza cantitatile hemostatice de trombina.

Complexul FVIIIa-FIXa (tenaza) activeaza FX pe suprafata plachetelor cu o viteza de 50 de ori mai mare decat in cazul FT-VIIa iar FXa generat se completeaza direct cu FVa (protrombinaza) pentru a converti cantitati mari de protrombina in trombina (4). Procesul necesita prezenta F3P si a calciului (2).

Trombina va conduce la formarea unui cheag stabil prin transformarea fibrinogenului in fibrina dar si prin activarea factorului stabilizator al fibrinei (FXIII) care polimerizeaza monomerii de fibrina si, atunci cand este in cantitati mari, prin activarea inhibitorului fibrinolizei activabil prin trombina (TAFI) (4).

Teoria moderna a coagularii nu exclude activarea de contact, descrisa clasic. Astfel, chirurgia cardiaca cu circulatie extracorporeala (CEC) reprezinta un model de activare de contact care induce coagulopatie si inflamatie (5). Suprafata artificiala activeaza FXII in prezenta prekalikreinei (PK), care circula in complex cu kininogenul cu greutate moleculara mare (KGMM). Eliberarea kalikreinei activeaza la randul ei FXII. Acest feed back pozitiv conduce la cresterea rapida a celor 2 factori care vor amorsa coagularea si fibrinoliza. In plus, kalikreina activeaza complementul si neutrofilele care contribuie la declansarea raspunsului inflamator sistemic.

Inhibitorii naturali ai coagularii. Multi dintre factorii de coagulare sunt serin-proteaze, iar procesul de coagulare este reglat de inhibitori de serin proteaze, printre care proteinele C si S, TFPI si antitrombina (AT). Deficitul congenital al AT, PC si PS rezulta in evenimente trombotice.

TFPI neutralizeaza FXa atunci cand se afla intr-un complex cu FT-FVIIa, blocand actiunea acestora (3). Trombina se poate forma in continuare pe calea FIX-VIII dar, in complex cu trombomodulina, un receptor endotelial, activeaza inhibitorii dependenti de vitamina K, proteina C si cofactorul S care inactiveaza FVIIIa si FVa. Rezulta ca trombina, pe langa actiunile procoagulante are si actiuni anticoagulante.

Antitrombina (denumita anterior antitrombina III) este o serina proteaza inhibitorie sau serpina care circula in sange in concentratie mare si neutralizeaza trombina si FXa format initial dar si activitatea factorilor IXa, XIa (3).

Fibrinoliza are rolul de a impiedica formarea spontana si propagarea patologica a cheagului. Ea este activata in paralel cu coagularea si inlaturarea cheagurilor, concomitent cu vindecarea leziunii si refacerea tesutului. Fibrinoliza poate fi activata pe cale tisulara, prin eliberarea activatorului tisular al plasminogenului (t-Pa) favorizata de leziunea vasculara si fortele de frecare sau pe calea sistemului kininic, prin kalikreina care intervine si in activarea de contact a coagularii si induce formarea urokinazei (5).

In prezenta fibrinei, activatorii fibrinolizei declanseaza activarea plasminogenului in plasmă, care va liza cheagul. In urma fibrinolizei rezulta pro-

duși de degradare ai fibrinei (PDF) care sunt solubili, au efect anticoagulant și interferează cu polimerizarea fibrinei (2). Plasmina este o enzimă proteolitică care, dacă este liberă în circulație, poate avea efecte fibrinolitice sistemice și poate să reducă aderența plachetară prin scăderea numărului de receptori plachetari (6). Acțiunea ei este însă rapid controlată de inhibitori circulanți de tipul α_2 -antiplasmina a căror acțiune este reprodusă de agenți farmacologici ca: acidul tranexamic (AT), acidul epsilonaminocaproic (AEAC) și aprotinina (2). Sistemul fibrinolitic are și alți inhibitori, de tipul inhibitorilor activatorilor plasminogenului (PAI 1 și PAI 2) (2). Deficitul de α_2 -antiplasmina și PAI determină o tendință la sangerare.

Testarea coagulării în laborator

Testele de rutină ale coagulării includ număratoarea trombocitelor (NT), timpul de protrombina (TP), mai nou exprimat ca raport internațional normalizat (INR) și timpul de tromboplastina parțial activat (TTPa). Ele oferă informații despre nivelul trombocitelor sau al factorilor de coagulare solubili ai plasmii, dar nu reflectă complexitatea hemostazei in vivo (4).

Activitatea căii intrinseci a coagulării este testată in vitro prin TTPa care este sensibil la reducerea concentrațiilor factorilor XII, XI, IX, VIII, V și, mai puțin, II (3). El este utilizat în monitorizarea tratamentului cu heparina non fractionată și inhibitori direcți ai trombinei. Activitatea căii extrinseci este testată prin TP care este alungit de scăderea factorilor VII, X, V și II, manifestată în cursul tratamentului cu antivitamine K sau boli hepatice severe.

Modelul coagulării în cascada, deși corespunde testelor de laborator efectuate de rutină, a fost contestat in vivo deoarece nu explică de ce absența unor factori ai căii intrinseci (de exemplu, factorii VIII, IX în hemofilii) determină sangerări severe, în timp ce absența altora (factorul XII) nu are rasunet clinic (4). Alte situații în care TTPa este alungit sunt: deficitul de PK și KGMM, prezenta anticoagulantului lupic și excesul de citrat (7). Pe de altă parte, deficitul congenital de FXIII este asociat cu sangerare la nivelul cordonului ombilical și intracraniană însă rămâne nedetectat de testele uzuale (3). De asemenea, aceste teste rămân în limite normale în cazul deficitului de α_2 -antiplasmina, responsabil de hiperfibrinoliză.

Rezultă ca aceste teste clasice, dezvoltate pentru adaptarea dozelor de anticoagulante nu sunt predictibile pentru hemoragie, în ciuda utilizării lor largi (6). Astfel, NT poate fi un indicator al riscului hemoragic, dar nu oferă informații despre funcționalitatea acestora. În plus, testarea în laborator la 37°C nu reflectă modificarea activării factorilor de coagulare și funcționării trombocitelor la scaderi usoare ale temperaturii corpului (între 35 și 37°C) (5).

Recent, testele de monitorizare a coagulării bazate pe proprietățile vascoelastice ale sângelui care includ tromboelastografia (TEG®) și tromboelastometria rotativă (ROTEM®) au cunoscut o creștere a utilizării, susținută de literatura de specialitate care demonstrează eficacitatea în ghidarea terapiei transfuzionale și reducerea utilizării globale a produselor din sânge (8). Testele TEG® și ROTEM® afișează grafic modificările vascoelastice ale cheagului, pe măsura ce se dezvoltă și se dizolvă. Parametrii măsurați includ timpul de închegare, cinetica cheagului, fermitatea cheagului, amplitudinea, forța maximă și liza cheagului. Ca și timpul de coagulare activat utilizat în sala de operație pentru monitorizarea anticoagularii cu heparina (ACT), aceste teste se practică din sânge total și se pot efectua la patul bolnavului. Ele investighează coagularea în ansamblu, inclusiv funcția plachetară și fibrinoliza fiind superioare celor standard.

Anomaliile ereditare ale coagulării

Anomaliile coagulării pot fi congenitale sau dobândite. Cele congenitale sunt, de obicei, cunoscute și au o prevalență foarte scăzută în populația caucaziană. Cele mai frecvente sunt deficitul de FvW și hemofiliile A și B (deficitele de FVIII, respectiv FIX). Deficitele altor factori ai coagulării ca și trombopatiile sunt rare. Pacienții cu anomalii hemostatice congenitale pot să nu aibă sângerări importante până în momentul unei traume sau intervenții chirurgicale. Dacă anomalia este cunoscută, se recomandă evaluarea deficitului și corectarea acestuia preoperator. Valorile minime ale factorilor care intervin în coagulare, necesare în cursul unei intervenții chirurgicale și sursele de înlocuire sunt sintetizate în tabelul 1.

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 (9). PPC și CP sunt produse din plasmă alogena și există riscul transmiterii diversilor agenți microbieni. În plus, au dezavantajul supraîncărcării volemică. Astfel, PPC conține factori de coagulare în concentrație de aproximativ 1 U/ml și 1000 ml de PPC poate să crească nivelul factorilor deficitari doar cu 10-20%.

Concentratul de complex protrombinic (CCP) conține factorii II, VII, IX, X, PC și PS. 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. Concentratele de factori derivate din plasmă au avantajul că au volum mic de administrate și sunt purificate. Există și preparate recombinante, care sunt cele mai sigure.

Tabelul 1. Valorile minime ale factorilor coagulării necesare în cursul unei intervenții chirurgicale și sursele de înlocuire (modificat după 3,7,9)

Factor	Conc. plasm (mg/l)	T1/2 plasm (h)	Conc. min	TP	TTPa	Sursă de înlocuire/Soluuții terapeutice
XIII	-	200	< 5%	-	-	PPC, CP, concentrat de factor
XII	30	50	0	-	20%	Nu necesită
XI	5	45	50%	-	30%	PPC, concentrate de factor
X	10	40	25%	60%	25%	PPC, CCP
IX	5	24	30%	-	20%	FIX recombinat FIX derivat din plasmă PPC, CCP, CCPa rFVIIa
VIII	0,1	12	40%	-	35%	FVIII recombinat FVIII derivat din plasmă înalt purificat FVIII cu puritate intermediară (contine și FvW) FVIII porcîn CCP, PPC, CCPa rFVIIa
VII	0,5	5	10%	50%	-	FVIIa recombinat PPC, CCP
V	10	15	10-20%	50%	40%	PPC, concentrat trombocitar
II	100	65	25%	50%	15%	PPC, CCP
I	3000	90	500-1000	100%	60%	CP, PPC, concentrate
AT	150-400	72				Concentrat de AT, PPC
FvW	-	-	30%	-	-	Desmopresină Concentrate de FVIII cu multi-meri de FvW rFVIIa PPC, CP
PC	4-5	6	-	-	-	PPC, CCP
PS	25	42	-	-	-	PPC, CCP

Boala von Willebrand este cea mai frecventă alterare ereditară a hemostazei (1% din populație) dar este clinic semnificativă la aproximativ 0,1% (9). Este caracterizată printr-un defect cantitativ (tipul 1 și 3) sau calitativ (tipul 2) al FvW (7). Acesta intervine în aderarea plachetară și este cărăuș 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. Simptomele clinice sunt la fel de severe ca în hemofilia A, cu sângerări, hemartroze și hematoame musculare. Diagnosticul bolii von Willebrand este complex, incluzând teste speciale (7). Având în vedere prevalența crescută în populația feminină cu menoragie, au fost publicate ghiduri de investigare și tratament perioperator și peripartum. Tratamentul constă în administrare de desmopresină în tipul I și în înlocuirea factorului în celelalte două. Tipul 3 este rezistent la administrarea de desmopresina (2).

Hemofiliile A și B sunt boli legate de cromozomul X, apar la pacienți de sex masculin și se caracterizează prin deficitul FVIII și, respectiv, FIX (4). În clinica ele nu se pot diferenția. Ele se caracterizează prin tendința la sangerare care este direct proporțională cu gradul deficitului și activității factorului respectiv (2). Astfel, în hemofiliile severe se produc hemoragii spontane la nivelul articulațiilor și mușchilor iar nivelul factorului este < 1 U/dl. Nivelele între 1 și 5 U/dl și > 5 U/dl sunt caracteristice pentru hemofiliile mai puțin severe și, respectiv, usoare, în care hemoragiile spontane sunt mai rare sau chiar absente. Hemofiliile usoare pot să nu fie diagnosticate decât tardiv. Trauma și intervențiile chirurgicale sunt responsabile însă de hemoragii severe, indiferent de gravitatea hemofiliei.

Pregătirea preoperatorie a hemofilicilor presupune creșterea nivelului factorului la un nivel hemostatic. Tratamentul depinde de natura deficitului, severitatea lui, tipul intervenției și tipul de factor terapeutic utilizat (2,7). Ca și în boala von Willebrand, în hemofilia usoară poate fi suficientă administrarea de desmopresina (sc, iv sau intranasal) care crește nivelul FVIII de 2-6 ori iar pe cel al FvW de 2-4 ori, în aproximativ 30 minute. Efectul este de mobilizare a FvW existent la nivelul endotelului. Există însă situații în care efectul clinic este nesemnificativ sau nesustenut și necesită administrare de concentrate de factori. Tratamentul de înlocuire 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 (10).

Hemofiliile care au primit concentrate de factori, în special FVIII, pot să dezvolte anticorpi care să complice corectarea tendinței hemoragice în continuare. Soluțiile terapeutice cuprind administrarea de doze mari de FVIII uman, FVIII porcine sau de agenți care scurt-circuitează etapa activării FX cu

ajutorul FVIIIa, ca de exemplu FVIIa recombinat sau complexul protrombinic activat (CCPa) sau FEIBA (factor eight inhibitor bypassing activity) (9).

Anomaliile dobândite ale coagularii

Tulburările dobândite ale hemostazei sunt mult mai frecvente decât cele moștenite și, dintre acestea, predomină cele ale trombocitelor.

Trombocitopenia se poate datora scăderii producției, creșterii consumului, distrucției sau sechestrării plachetelor (tabel 2). Diagnosticul trombocitopeniilor se bazează pe numărătoarea trombocitelor (NT). O valoare normală ($150 - 400 \times 10^9/l^{-1}$) elimină multe din anomaliile hemostazei primare. Trombocitopenia este diagnosticată când numărul este $<100 \times 10^9/l^{-1}$ (2).

269

Tabelul 2. Cauze de trombocitopenie dobândită (modificat după ref. 9)

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

Cele mai frecvente trombocitopenii dobândite sunt medicamentoase și se remit după întreruperea administrării agentului respectiv (9,11). Atitudinea terapeutică în trombocitopenie diferă în funcție de cauză. În general, sângerarea perioperatorie nu este crescută dacă numărul nu scade sub $50 - 100 \times 10^9/l^{-1}$ iar manevrele invazive sunt permise la valori mai mari de $50 \times 10^9/l^{-1}$ (9). În schimb, dacă numărul scade sub $20 \times 10^9/l^{-1}$, este posibilă sângerarea spontană, mai ales dacă există o patologie locală sau o plaga chirurgicală (2).

Trombocitopeniile severe au indicație de administrare perioperatorie de concentrat trombocitar (CT) însă ținta terapeutică în absența sângerării nu este definită. Transfuzia de CT ar trebui ghidată de dinamica cheagului apreciată prin teste vascoelastice deoarece administrarea repetată și nejustificată poate conduce la producere de anticorpi antiplachetari care vor face transfuziile ulterioare ineficiente.

Disfuncțiile trombocitare dobândite sunt produse în primul rând de agenți antiplachetari. 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 anesteziști, care trebuie să pună în balanță riscul hemoragic cu cel trombotic. În tabelul 3 sunt descrise caracteristici farmacologice și farmacodinamice ale acestor agenți, utile pentru strategia perioperatorie.

Nici unul din testele de hemostază practicate în prezent nu poate evalua riscul hemoragic la pacienți în tratament cu antiplachetare și aceștia trebuie considerați ca având disfuncție plachetară, deși unii pot prezenta rezistență. Timpul de sangerare (TS) are sensibilitate și specificitate limitate. Testul PFA-100 reprezintă varianta automată a TS și pare să fie mai sensibil pentru disfuncția produsă de aspirina sau inhibitori GP IIb/IIIa însă nu este dovedit ca fiind predictiv pentru riscul hemoragic. "Gold standardul" în diagnosticul disfuncțiilor trombocitare rămâne agregometria care este însă laborioasă.

Tabelul 3. Caracteristici ale medicației antiplachetare, anticoagulante și trombolitice utilizate frecvent în practică (modificat după ref. 9)

Produs	Loc de acțiune	Mod de administrare	T _{1/2} plasmatic	Metabolism /eliminare	Antidot	Stop înainte de procedura	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	Hemodializa	24 h	Nu/Nu
Medicație antiinflamatoare nesteroidiana							
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
Streptoki- nază	Plasmino- gen	iv	23 min	Hepatic	Antifibrino- litice	3 h	Da/Da
Activator tisular de al plasminogen	Plasmino- gen	iv	<5 min	Hepatic	-	1 h	Da/Da
Anticoagu- lante orale	Factori depen- denți de vitami- na K	Oral	2-4 zile	Hepatic	Vitamina K rFVIIa CCP PPC	2-4 zile	Da/Nu

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) (12). Aceasta nu înseamnă că trombocitele nu mai sunt funcționale dar atunci când sunt stimulate, ele nu mai pot participa la recrutarea altor trombocite prin eliberare de TXA₂. Ele pot să adere la colagen și pot fi stimulate de fibrinogen și trombină, pot elibera conținutul granular, pot să-și modifice morfologia și să formeze agregate sub acțiunea ADP (5). Revenirea funcționalității plachetare la oprirea aspirinei este variabilă, ameliorarea fiind observată după 48 de ore sau 10 zile.

Importanța efectului aspirinei pe sângerarea postoperatorie este controversat. În chirurgia electivă a fost raportată o posibilă creștere a sângerării, mai ales în intervenții care se asociază de obicei cu o hemostază chirurgicală imperfectă însă, în general, aspirina nu crește riscul transfuzional și oprirea ei preoperatorie nu este necesară dacă indicația este justificată (13). Tratamentul preoperator cu aspirină nu constituie o contraindicație a anesteziei perimedulare.

Agenții anti-inflamatori nonsteroidieni (AINS) au un efect reversibil asupra inhibării COX, durata lor de acțiune fiind determinată de timpul de inju-

matatire plasmatica (9). În general, funcția plachetară se normalizează după 12-48 de ore.

Ticlopidina și clopidogrelul sunt antiagregante plachetare prin inhibarea ADP. Astfel, este împiedicată activarea receptorilor GP IIb/IIIa care leagă fibrinogenul. Deoarece riscul de sângerare perioperatorie este crescut la bolnavii cu aceste tratamente, se recomandă oprirea lor înaintea operațiilor cu 5-10 zile pentru clopidogrel și cu 10-14 zile pentru ticlopidina (13,14). Dacă acest lucru nu este posibil, se are în vedere transfuzia plachetară postoperatorie deși aceasta poate să nu reverseze complet efectul antiplachetar (2).

Pacientul cu stent coronarian și *tratament dual cu aspirină și clopidogrel* pune mari probleme perioperatorii datorită riscurilor atât hemoragice cât și tromboembolice. Oprirea de scurtă durată a clopidogrelului datorită riscului hemoragic perioperator impune amânarea operațiilor programate pentru 6 săptămâni în cazul stenturilor simple și pentru 12 luni în cazul celor farmacologice (13).

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 FvW pentru legarea de receptorul plachetar glicoproteic (9). Pe lângă efectul blocant plachetar, acești inhibitori induc și trombocitopenie. Ei induc un risc mare de sângerare în cazul necesității unor manevre invazive, deoarece, deși au timpi de înjumătățire plasmatică relativ scurți, au afinitate crescută pentru receptori și efecte prelungite. Transfuzia plachetară reversează parțial efectul abciximabului dar nu este eficientă în cazul celorlalți doi agenți care pot bloca receptorii plachetelor transfuzate dacă sunt liberi în circulație (11). Anestezia perimedulară este formal contraindicată.

Tratamentul anticoagulant și trombolitic se asociază cu 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 3 (9).

Heparina este cel mai cunoscut anticoagulant, fiind dovedit că reduce tromboza intravasculară. Ea acționează prin formarea unui complex cu AT 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. De asemenea, induce eliberarea endotelială de TFPI care reduce activitatea FT-FVIIa (3). Pentru gama dozelor terapeutice, cinetica relației doză-efect nu este liniară, intensitatea și durata efectului anticoagulant crescând disproporționat la doze mari (14). Astfel, după injectarea a 25 U, 100 U sau a 400 U/kg, timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) este, respectiv, 30 min, 60 min și 152 min, neexistând nici o corelație între $T_{1/2}$ al efectului anticoagulant și cel al

concentratiei. Este antagonizata de protamina in doza de 1 mg pentru 100 UI de heparina (9).

Heparina nonfractionata (HNF) este caracterizata printr-un raport al activitatilor anti-FXa/anti FIIa de 1:1 (15). Heparinele cu greutate moleculara mica (HGMM) sunt caracterizate printr-un raport al acestor activitati de 3:1-4:1, deci au o activitate anti-FXa de 3-4 ori mai mare. Raportul doza/raspuns este mai predictibil decat in cazul HNF, deoarece, spre deosebire de HNF, HGMM nu sunt antagonizate de F4P si au afinitate mica pentru proteine care au rol in neutralizarea efectelor heparinei, scaderea biodisponibilitatii, variabilitatea raspunsului individual si rezistenta la heparina.

Dacă pacientul primește doze profilactice de heparină (5000 UI la 12 ore), riscul de sângerare perioperatorie este minim și nu necesită modificarea tratamentului. În neurochirurgie sau înainte a unei anestezii perimedulare riscul hemoragic este însă inacceptabil și se recomandă un interval de minim 4-6 ore de la ultima doză de heparină sc (12). Dacă pacientul primește heparina non-fractionată (HNF) în doze curative (TTPa 1,5-2,5 x normalul sau 45-75 secunde), riscul de sângerare perioperatorie este mare și se recomandă oprirea heparinei cu minimum 4 ore înainte a intervenției și repornirea atunci cand riscul hemoragic este apreciat ca fiind minim (15).

În cazul HGMM administrate curativ, riscul hemoragic este asemănător HNF. Vârful concentrației apare la 4 ore după o doză dar persistă până la 24 de ore și se recomandă un interval de minimum 24 ore de la ultima doză de HGMM până la intervenție (16). Datorită riscului de acumulare și de prelungire a efectului, se recomandă dozarea activității factorului Xa la pacienții cu insuficiență renală, obezitate și gravide (12).

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.

Tromboliticele induc o alterare majoră a complexului hemostatic prin acțiunea combinată asupra factorilor coagulării, peretelui vascular și a cheagului hemostatic (5). Fibrinoliza indusă poate să scadă fibrinogenemia sub 100 mg/dl. Creșterea PDF induce disfuncție trombocitară și interferă cascada coagulării. În general intervențiile se amână până la normalizarea probelor de coagulare. Din fericire, efectul lor este de scurtă durată. În cazul în care intervenția nu poate fi amânată se pot folosi, pe lângă produse de sânge care substituie factorii coagulării afectați, antifibrinolitice.

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) (9). Ele au multiple indicații dovedite ca benefice. Nivelul de anticoagulare recomandat variază în funcție de indicație și de caracteristicile pacientului. În cele mai multe situații este suficientă o anticoagulare moderată, ținând un INR între 2 și 3 (17). Vitamina K₁ (VK₁) este antagonistul specific al anticoagulantelor de tip cumarinic. Administrarea iv scade INR-ul în 4-6 ore în timp ce forma orală necesită un timp mai îndelungat.

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 (9). Variațiile inter-individuale țin de factori de mediu și genetici iar cele intra-individuale de vârstă, medicații concomitente, dietă, stări maligne și volumul ficatului. În plus, pacienții care sunt în tratament preoperator cu AVK, au un risc crescut de sângerare și necesită oprirea sau chiar antagonizarea efectului medicamentos. Trebuie avut în vedere că mulți dintre pacienții tratați cu AVK primesc și aspirină, ceea ce crește riscul hemoragic perioperator.

Recomandările actuale privind atitudinea la pacienții care au valori supratherapeutice ale INR-ului sau sângerează în cursul tratamentului cu AVK sunt sintetizate în tabelul 4.

Tabelul 4. Atitudine la pacienți cu INR supratherapeutic sau care sângerează (după ref.17)

Problemă	Recomandări
INR supratherapeutic dar < 5	Reducere sau omitere doză AVK
fără sângerare semnificativă	Monitorizare mai frecventă
	Reluare cu doză mai mică când INR ajunge în zona terapeutică
	Dacă creșterea INR este minimală nu trebuie redusă doza
INR ≥ 5 dar < 9	1) Se omit 1-2 doze
fără sângerare semnificativă	Monitorizare mai frecventă
	Reluare cu doză mai mică când INR ajunge în zona terapeutică
	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

INR \geq 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 terapeutică
Sângerare importantă indiferent de cresterea INR	Se oprește AVK Se administrează VK ₁ 10 mg lent în perfuzie; se poate repeta la 12 ore daca INR se mentine ridicat Se suplimentează tratamentul cu PPC sau CPP, în funcție de urgența situației Se poate administra rFVIIa ca alternativă la CPP
Sângerare care pune viața în pericol și INR crescut, indiferent de valoare	Se oprește AVK Se administrează PPC, CPP sau rFVIIa Se suplimentează cu VK ₁ 10 mg lent în perfuzie care se repetă în funcție de INR

Pacienții care primesc AVK și necesită proceduri invazive au indicație de reversare a anticoagulării (16). În urgență se administrează PPC sau CCP. În prezent se prefera CCP deoarece PPC poate să nu reverseze complet AVK, presupune administrarea unui volum mare și prezintă risc viral. Dacă este timp, se întrerupe tratamentul cu 4-5 zile înainte de intervenție tindind un INR < 2, la care intervenția poate fi efectuată cu mare atenție la hemostaza (2). Nu este clar ce nivel al INR-ului trebuie acceptat în momentul unei proceduri invazive însă ghidurile recomandă normalizarea acestuia (16). În unele situații, dacă valoarea INR se mentine ridicată cu 1-2 zile înainte de operație se administrează vitamina K.

Riscul major în cazul opririi AVK este cel tromboembolic. El variază în funcție de indicația pentru care pacientul primea AVK, fiind maxim la valvulari. În acest caz este necesară anticoagularea parenterală. În general, se recomandă individualizarea strategiei (16). La pacienții cu risc mare tromboembolic intervalul fără anticoagulant parenteral trebuie să fie cât mai mic și se prefera HGMM în doze terapeutice. 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. Procedurile stomatologice minore, foarte frecvente, nu necesită oprirea AVK. Dacă apar sângerări locale, se recomandă utilizarea topică de antifibrinolitice.

Boli asociate cu tulburări ale coagularii. Tulburările dobândite ale hemostazei sunt frecvent legate de o patologie asociată și sunt complexe, interesând mai multe căi hemostatice (tabelul 5).

Tabelul 5. Condiții clinice care afectează hemostaza (modificat după ref. 9)

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 și proteina C Sechestrare splenică a plachetelor Consum crescut Activarea fibrinolizei Prezența PDF Toxicitate alcoolică Deficite nutriționale Disfuncția renală asociată Infecții Disfuncție endotelială
Boala renală	Trombocitopenie Disfuncție plachetară	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

În bolile de ficat, alterarea hemostazei este multifactorială. 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, ficatul intervine în eliminarea acestor factori. Astfel, în ficat se sintetizează factorii I, II, V, VII, IX, X, XI și XII și XIII. Factorul V, care nu este dependent de vitamina K, este de obicei deficitar la pacienții cu boală cronică hepatică și nivelul sau este considerat un bun predictor al funcției de sinteză (18). Factorul VII este foarte sensibil la alterarea funcției hepatice deoarece are o semivie scurtă. Uneori sinteza fibrinogenului este anormală și rezultă disfibrinogenemia care este unul din semnele precoce de afectare hepatică. Scăderea numărului de plachete este secundară producției scăzute, sechestrării în splină sau consumului în CID iar disfuncția plachetară poate fi secundară alcoolismului sau prezenței PDF.

Amplora anomaliilor hemostazei depinde de gradul afectării hepatice (18). Tendința la sângerare este frecventă în bolile cronice hepatice și mai rară în afecțiunile acute cu excepția insuficienței hepatice fulminante. Cel mai adesea pacienții prezintă hematoame, sângerări gastrointestinale, sângerare variceală, genitorurinară, nazală, la locul punctțiilor venoase sau extracțiilor dentare sau legată de proceduri invazive. Sângerările cutaneo-mucoase sunt obișnuite și se manifestă ca echimoze petesii, sângerare gingivală și epistaxis.

Tratamentul preoperator al coagulopatiei din boala hepatică presupune suplimentarea factorilor și a plachetelor deficitare. Chiar în disfuncția hepatică severă, vitamina K ar avea un rol în corectarea coagulopatiei, ca și desmopresina însă acestea se administrează la pacienții care sângerează și nu profilactic.

Pacientul uremic prezintă trombocitopenie și disfuncție plachetară (5). Diateza hemoragică din uremie răspunde favorabil la hemodializă, corectarea anemiei și administrarea de desmopresină și mai puțin la administrare de concentrat trombocitar (9).

Coagulopatia intravasculara diseminata (CID) este o coagulopatie consumptivă care reflectă un proces patologic care poate fi declansat de mai multi factori, între care sepsisul și complicațiile obstetricale ocupă un loc important (11). Oriunde există țesut lezat, mai ales în creier, hipotensiune, perfuzie inadecvată sau șoc, există un grad de CID. Coagulopatia este rezultatul activării inadecvate a trombinei la nivelul microcirculației care devine disfuncțională și induce leziuni de organ (2). Simultan se produce o coagulopatie de consum, activarea endoteliului și activarea fibrinolizei. Coagularea normală este împiedicată de consumul factorilor circulanți.

Manifestările clinice sunt diverse, de la CID asimptomatic la sângerări, tromboze și purpura fulminans (3). Nu există un test specific diagnosticului de CID. Trombocitopenia, alungirea TTPa, a TP și hipo-fibrinogenemia sunt inconstante. Sugestive pentru CID sunt prezența PDF și a dimerilor D. Microangiopatia se poate decela prin prezenta fragmentării sau anomaliilor eritrocitare (2). Tratamentul principal în CID este cauzal, la care se adaugă înlocuirea factorilor, inclusiv transfuzie plachetară. În prezent heparina a fost abandonată datorită riscului mare hemoragic iar antifibrinoliticele nu sunt indicate (2). Proteina C activată s-a dovedit eficientă la pacienții cu CID și sepsis (11).

Coagulopatia perioperatorie. Pacienții cu intervenții chirurgicale și cei cu traumatisme manifestă diferite grade de leziuni vasculare și pierderi de sânge. Hemoragia masivă are drept urmare diluția progresivă a factorilor de coagulare de până la 30% din normal după pierderea unui volum de sânge și până la 15% după pierderea a două volume sanguine (3). În hemodiluția severă, inițierea generării de trombină este întârziată de reducerea FVII iar propagarea este redusă prin diminuarea masivă a factorilor procoagulanți zimogeni și acceleratori. Eficiența generării de trombină este în continuare redusă de numărul mic de trombocite care ajung la valoarea de $50 \times 10^3 \text{mm}^{-3}$ în urma pierderii a două volume de sânge. PT și TTPa indică, de asemenea, "o hipocoagulabilitate", cu valori de 1,5 ori mai mari decât normalul. În timpul hemodiluției, două substraturi importante pentru trombină (fibrinogenul și FXIII) scad rapid și ele. Fibrinogenul scade la 100 mg/dL după o pierdere de 142% din volumul sangvin. Scăderea generării de trombină, a fibrinogenului și activitatea redusă a FXIIIa fac cheagul de fibrină instabil și susceptibil la fibrinoliza indusă de t-Pa.

În hemodiluția severă, proteinele anticoagulante scad și ele progresiv, inclusiv TFPI, AT, proteinele C și S și trombomodulina. Astfel, activitățile procoagulante și proinflamatorii ale trombinei ar putea să nu fie rapid suprimate după eliberarea din cheagurile slabe de la locul leziunii în sistemul circulator.

În intervențiile electivă pot surveni hemoragii catastrofice însă, de obicei, pierderile sunt vizibile și se poate interveni imediat pentru oprirea lor. Acești pacienți sub anestezie sunt însă vasodilați când apare hemoragia și staturul tonusului endotelial poate avea profunde implicații asupra resuscitării ulterioare (1). Terapia hemostatică în hemoragiile postoperatorii constă în PPC, CP și CT (19). Mai nou, se folosesc din ce în ce mai mult, empiric, concentrate ale factorilor derivați din plasmă, precum fibrinogenul, FXIII și FVIIa recombinant. Aceste componente au avantajul că permit refacerea rapidă a unor elemente ale coagulării fără să necesite teste de compatibilitate și

evita supraincercarea volemica. In plus, riscul transmiterii unei infectii este scazut, datorita pasteurizarii. Cu toate acestea, siguranta lor in administrarea perioperatorie, in conditii de deficite multiple ale proteinelor pro si anticoagulante, nu este demonstrata.

Deficitele factorilor pro si anticoagulanti se refac in decurs de cateva zile dupa interventie insa reactiile inflamatorii acute, asociate leziunilor vasculare si de vindecare au adesea ca rezultat un dezechilibru al hemostazei cu cresterea riscului protrombotic. Terapia antitrombotica profilactica perioperatorie ar trebui sa se bazeze pe tipul de interventie, istoricul hematologic si alte considerente precum varsta, obezitatea etc.

Chirurgia cardiaca si vasculara pune probleme deosebite datorita specificului care include lezarea vaselor sanguine dar si administrarea perioperatorie de anticoagulante si antiplachetare. In plus, utilizarea circulatiei extracorporeale (CEC) activeaza caile inflamatorii, hemostatice si fibrinolitice iar procedurile chirurgicale cardiace complexe (procedurile la radacina aortica, repetate si combinate) sunt din ce in ce mai mult realizate la extreme de varsta. Retragerea de pe piata a aprotininei, un antifibrinolic utilizat anterior pe scara larga a readus in discutie problema coagulopatiei post CEC, in contextul in care diverse studii sugereaza ca transfuziile sunt asociate cu un prognostic mai slab intr-un mod dependent de doza, transfuzia masiva (peste 4-5 U) avand consecinte nefavorabile (20).

In cazul *pacientilor traumatizati* coagulopatia poate fi prezenta in momentul admisiei chiar in absenta unei sangerari importante, ca urmare a hipoperfuziei tisulare, care declanseaza mediatorii inflamatiei (1). Hemodilutia datorata resuscitarii volemeice nu face decat sa complice situatia. Rolul pierderii de sange, al dilutiei, hipotermiei, acidozei, fibrinolizei, inflamatiei si al altor cai care influenteaza coagulopatia din trauma raman de elucidat.

Tratamentul hemoragiei din trauma presupune controlul anatomic al hemoragiei si initierea resuscitarii eficace. Socul hemoragic acut, fatal, este caracterizat printr-o acidoza metabolica progresiva, hemodilutie si hipotermie (asa-zisa "triada letala"). In acest stadiu, coagulopatia este dificil de reversat, chiar prin transfuzii masive care pot, dimpotriva, sa o agraveze daca administrarea de concentrate eritrocitare nu este completata de administrarea de factori hemostatici (1). Resuscitarea fluidica mai putin agresiva si folosirea timpurie a plasmei predecongelate si plachetelor intr-un raport de 1:1:1 cu concentratele eritrocitare (CER) devine din ce in ce mai acceptata in chirurgia pacientilor cu traume severe, deoarece ar putea imbunatati prognosticul, desi dovezile sunt inca incomplete si controversate in conditiile unei resuscitari multifactoriale (21). Aceasta strategie reprezinta o modificare a practicii standard din ultimii douazeci de ani, care recomanda folosirea vo-

lumelor mari de cristaloizi si CER pentru mentinerea unei tensiuni normale si, abia ulterior, in cursul resuscitarii administrarea de plasma si trombocite, cand testele de laborator (precum TP, TTPa) si numarul trombocitelor devine anormale.

Sangerarea intracraniana cauzata de traumatisme, atac cerebral sau coagulopatie severa prezinta aspecte unice din punct de vedere al consecintelor hemoragiei. Sangerarea extraaxiala, reprezentata de hematoamele subdurale si epidurale ar putea cauza hernierea creierului si lezarea lui secundara ca urmare a efectului de masa, care are ca rezultat o presiune intracraniana crescuta si o perfuzie cerebrala scazuta (1). Sangerarea intraaxiala, de tipul celei produse in cazul hemoragiei intracerebrale de cauza hipertensiva (ICH) poate distruge tesutul datorita impactului initial al hemoragiei si, in aceste conditii, interventia hemostatica poate fi tardiva. Cu toate acestea, exista din ce in ce mai multe dovezi ca, in ambele situatii continuarea hemoragiei poate contribui major la lezarea cerebrala secundara si poate inrautati prognosticul final al pacientului (22). Ea este de obicei observata in mod indirect prin studiile neuroimagistice intermitente (de ex. tomografie computerizata) sau dedusa in urma examenarilor clinice neurologice repetate.

In cazul hemoragiei acute la nivelul SNC efortul trebuie concentrat inca de la prima evaluare a pacientului pe depistarea imediata si corectarea anomaliiilor hemostatice in scopul evitarii oricarei hemoragii suplimentare.

Hemoragia postpartum este cauza principala a mortalitatii materne (1). La sfarsitul sarcinii, fluxul sanguin uterin este de aproximativ 800-1000 mL/min. iar dupa nastere si eliminarea placentei, uterul trebuie sa realizeze rapid hemostaza prin involutie uterina, vasoconstrictie si tromboza localizata. Factorii asociati cu hemoragia postpartum sunt multipli si includ: travaliul anormal, foetusi mari sau multipli, preeclampsia, lacerarile, sarcinile multiple, antecedentele de hemoragie ante sau intrapartum, anomaliiile placentei (previa/accreta) si anestezia generala. Hemoragia precoce apare in primele patru ore de la nastere si este de peste 500 mL in cazul nasterilor pe cale vaginala si peste 1000 mL in cazul cezarienelor. Cel mai frecvent este datorata atoniei uterine. Hemoragia tardiva se produce intre primele 24 h si sase saptamani postpartum. Hemoragia postpartum masiva este definita ca pierdere care necesita inlocuirea unui volum de 50% in mai putin de trei ore sau pierderea a > 150 mL/min (23).

Tratamentul optim nu este inca definit. Optiunile de tratament potentiale includ: manevre medicale ca uterotonicele, prostaglandinele, inlocuirea volumului intravascular, produsele din sange si factorul VII activat recombinat (rFVII), utilizat off-label; procedurile interventionale radiologice de cateterizare si embolizare a vaselor pelvice; manevre chirurgicale care constau in

compresia uterina prin umflarea intracavitara a unui balon, suturi uterine compresive, ligatura diverselor vase pelvice (arterele uterine, ovariene si hipogastrice) si histerectomia (24). Trebuie stiut ca utilizarea off label a rFIIa a fost asociata cu complicatii tromboembolice si ramane in continuare un tratament neconventional.

In concluzie, coagularea sangelui joaca un rol important in limitarea pierderilor de sange si in repararea leziunilor vasculare. Intelegerea mecanismului coagularii a evoluat de-a lungul ultimului secol, iar imbunatatirile tehnologice ofera posibilitatea monitorizarii in diferitele ei faze. Monitorizarea la patul pacientului va deveni mai importanta pe viitor, deoarece interventiile hemostatice de tipul concentratelor de factori recombinanti sunt din ce in ce mai accesibile, pe langa derivatii din plasma conventionali.

BIBLIOGRAFIE

1. Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC, et al. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. *Anesth Analg* 2010;110:354-364.
2. Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ. Hematological disorders and blood transfusions. In: *Textbook of Anesthesia, fifth edition*. Churchill Livingstone-Elsevier 2007:431-443.
3. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg* 2009;108:1433-1446.
4. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:1-11.
5. Filipescu D. Sangerarea si transfuzia in chirurgia cardiovasculara. In: Socoteanu I (sub redactia) "Tratat de patologie chirurgicale cardiovasculara" Editura Medicala Bucuresti 2007;vol I, p.286-324.
6. Shore-Lesserson L, Horrow JC, Gravlee GP. Coagulation management during and after cardiopulmonary bypass. In: Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (eds) *Cardiac Anesthesia*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008, p.494-516.
7. O'Shaughnessy D, Makris M, Lillicrap D. *Practical hemostasis and thrombosis*. Blackwell Publishing 2006.
8. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008;106:1366-75.
9. Filipescu D. Ghid de evaluare preoperatorie a riscului hemoragic. In: Sandesc D, Bedreag O (editori) "Actualitati in anestezie, terapie intensiva si medicina de urgenta", Editura Mirton, Timisoara 2006, p. 55-85.
10. Azamfirei L. Managementul perioperator al bolnavului cu hemofilia. In: Sandesc D (ed). *Actualitati in anestezie, terapie intensiva si medicina de urgenta*, Ed Cosmopolitan, Timisoara 2005, p.126-132.
11. Filipescu D. Trombocitopenia la bolnavul critic. *Revista Romana de Anestezie si Terapie Intensiva*, 2005;13(4):217-26.
12. Roberts H, Monroe D, Escobar MA. Current concepts of hemostasis. *Anesthesiology* 2004;100:722-730.
13. Llau JV, Lopez-Forte C, Sapena L, Ferrandis R. Perioperative management of antiplatelet agents in noncardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2009; 3:186.
14. Filipescu D, Luchian M. Anticoagulante si trombolitice utilizate in terapia intensiva. In: Copotoiu S, Azamfirei L (sub redactia) - "Actualitati in anestezie si terapie intensiva-Terapie intensiva, Medicina de urgenta si Hemobiologie" Editura University Press, Targu-Mures 2008, p.136-155.
15. Hirsh J, Bauer HA, Donatti MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141-159.
16. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J; American College of Chest Physician. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299-339.
17. Ansell J, Hirsh J, Hylek E si colab. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*

2008;133:160-198.

18. Mannucci PM. Abnormal hemostasis and bleeding in chronic liver disease. Are they related? No J Thromb Hemost 2006;4:721-723.
19. Levy JH, Tanaka KA. Prohemostatic agents to prevent perioperative blood loss. Semin Thromb Hemost 2008;34:439-44.
20. Levy JH, Despotis GJ. Transfusion and hemostasis in cardiac surgery. Transfusion 2008;48(1 suppl):1S.
21. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. Ann Surg 2008;248 :447-58.
22. Halpern CH, Reilly PM, Turtz AR, Stein SC. Traumatic coagulopathy: the effect of brain injury. J Neurotrauma 2008;25:997-1001.
23. Komiński MA, Kilpatrick SJ. Postpartum hemorrhage: a recurring pregnancy complication. Semin Perinatol 2007;31:159-66.
24. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. Cochrane Database SNVSst Rev 2007;CD003249.