

Hemoragiile masive din traumă. O problemă, două soluții terapeutice

Dan Marinescu*

Trauma este o cauză cu mare pondere în mortalitatea totală, iar hemoragiile masive sunt cea mai frecventă cauză de deces a pacienților traumatizați, ceea ce a dus la căutarea unor soluții cât mai eficiente și mai fiabile ale acestei probleme. Astfel, în grupa de vârstă 5 - 34 ani mortalitatea prin traumă este mai mare decât toate celelalte cauze luate la un loc [1], iar exsanguinarea reprezintă cauza de deces la aproape jumătate din pacienții cu traumă decedați în spital.

Hemoragia acută declanșează în organismul traumatizat o serie de răspunsuri adaptative la nivel cardiovascular, respirator, renal, neuroendocrin și hematologic, acesta urmând fiind cel care ne interesează.

Una din cauzele pentru care hemoragiile masive din traumă sunt greu de controlat în anumite cazuri este coagulopatia care apare la pacienții critici traumatizați.

Cauzele tulburărilor de coagulare la marii traumatizați sunt multiple incluzând activarea sistemică a coagulării și fibrinolizei, fibrinoliza masivă, coagulopatia diluțională iatrogenă, sindromul postransfuzional, acidoza metabolică, anemia și hipotermia.

În numărul trecut ca și în acest număr al acestei publicații a apărut câte un material care tratează despre fațete diferite ale aceleiași probleme: controlul hemoragiilor masive în diverse condiții și mai ales în traumă.

În materialul din acest număr Balica și Preda (vezi p. 6) aduc în discuție problema rezolvării hemoragiilor din traumă prin reducerea fibrinolizei, care prin dimensiunile exagerate pe care le are în special la pacienții cu traume mari și leziuni întinse compromite mecanismele hemostazei fiziologice. Autorii fac cunoscut demararea unui studiu clinic randomizat de mari proporții – CRASH2- (Clinical Randomisation of an antifibrinolytic in Significant Hemorrhage) care prin dimensiunile mari ale lotului să poată facilita desprinderea unor concluzii cu o importantă fundamentare statistică. Acest gen de date este extrem de util și de căutat deoarece prin baza matematică solidă este mai presus de manipulări și interpretări subiective, fiind cele ce stau la baza luării unor decizii unanim recunoscute de comunitatea medicală.

Studiul CRASH2 își propune să evalueze eficacitatea acidului tranexamic în hemoragiile din traumă prin urmărirea supraviețuirii, necesarului de transfuzii și accidentelor trombotice sau hemoragice.

Introducerea acidului tranexamic în terapia hemoragiilor de diverse cauze a fost inspirată de un alt produs cu acțiune antifibrinolică: aprotinina.

Aprotinina este un inhibitor de serin proteaze nespecific, cu spectru larg, extras din plămânul bovinelor, cu largi utilizări în terapia antifibrinolică [2]. Acidul tranexamic (TXA) și acidul epsilon amino caproic (EACA) sunt analogi sintetici ai aprotininei, TXA fiind considerat de 6-10 ori mai potent decât EACA [3].

TXA este un derivat sintetic al aminoacidului lizină [3] care se leagă de resturile de lizină ale situsurilor de legare ale plasminogenului, blocând legarea plasminogenului de suprafața fibrinei, prevenind astfel activarea plasminogenului și în consecință activitatea fibrinolitica a plasminei care nu se mai formează [4].

TXA a fost folosit pe scară largă până acum într-o serie de condiții patologice chirurgicale și medicale însoțite de hemoragie, demonstrându-și eficacitatea prin reducerea sângerărilor și a necesarului transfuzional. Activitatea sa de inhibare a producerii de plasmină a fost demonstrată și în cazul endotoxemiei produse de germeni Gram negativ pe model uman la voluntari sănătoși însă în acest caz (care evident nu poate reproduce condițiile unui sepsis veritabil) nu au existat consecințe asupra coagulării [5].

Studiile au rezultate convergente, deși există rezultate care nuanțează concluziile. Astfel rezultatele obținute cu TXA în artroplastia totală de șold arată în unele cazuri că TXA reduce pierderile totale de sânge, pierderile postoperatorii și necesarul de transfuzii [6], în timp ce alt studiu de asemenea randomizat, dublu orb, arată că TXA nu reduce pierderile de sânge, dar reduce necesarul de sânge transfuzat [4].

După cum se poate vedea unul din scopurile urmărite în administrarea de TXA este reducerea necesarului transfuzional. De ce este acest lucru atât de important, mai ales la pacienții din traumă unde necesarul de sânge transfuzat poate fi foarte mare?

Pe de o parte sunt motive legate de protejarea unei resurse greu de obținut în condițiile specifice ale țării noastre unde donarea de sânge este un fenomen care deși stimulat economic are o amploare mult mai redusă față de țările comunității europene unde este un gest benevol ceea ce arată rolul informării corecte și educației în populație.

În al doilea rând sunt rațiuni legate de accidente (eroile) posttransfuzionale și posibilele infecții posttransfuzionale cu virusurile hepatice B și C, cu HIV și prioni, ale căror consecințe umane și economice sunt inutile de reamintit.

În al treilea rând este vorba de sindromul postransfuzional care poate apărea după transfuziile masive. Este definită ge-

* Medic specialist Medicina de Urgență.
Spitalul Clinic de Urgență București, Departamentul de Urgențe
Majore, Calea Floreasca nr. 8, sector 2, București.
e-mail: danmarinescu@yahoo.com

neral ca transfuzie masivă înlocuirea întregului volum sangvin (70 – 80 ml/kg la adult) în 24 de ore [7]. În acest caz apar tulburări de coagulare din cauza trombocitopeniei de diluție și a efectului negativ al stocării prelungite a sângelui asupra factorilor de coagulare și asupra trombocitelor (afectate atât numeric cât și funcțional). Prevenire tulburărilor de coagulare în acest caz se va face cu masă trombocitară dacă numărul de trombocite scade sub 50000/mm³, sau cu plasmă proaspătă congelată dacă timpul de protrombină este mai mare de 1,5 ori față de normal [7]. De asemenea transfuziile masive pot precipita acidoza metabolică (sau o pot accentua la un pacient care este în șoc) prin conținutul acidotic datorat citratului și lactatului din sângele conservat. Un grad de hipotermie deja existent la un pacient traumatizat și hipovolemic poate fi accentuat de volumul mare transfuzat dacă sângele nu este încălzit. Atât acidoza cât și hipotermia influențează negativ coagularea.

Problema comparării eficienței aprotininei, TXA și EACA a făcut și subiectul unei metaanalize a 20 de studii randomizate între 1966 și 2003 care a totalizat 2430 de subiecți, studii care au comparat fie aprotinina cu TXA, TXA și EACA, aprotinina și EACA, sau fiecare cu celelalte, mai ales că între cei trei compuși există și diferențe notabile de preț [8]. Au fost luate în discuție sângerarea perioperatorie, cantitatea transfuzată și necesitatea reoperării. Aprotinina este mai eficientă decât TXA și EACA în privința sângerării perioperatorii, iar TXA mai bun decât EACA dar diferențele sunt mici și de o incertă semnificație clinică. Concluziile sunt în mare aceleași și în privința necesarului transfuzional, deși aici decizia de transfuzie variază foarte mult în funcție de clinician și de protocoalele locale. Nevoia pentru o reintervenție pare să arate date similare pentru aprotinina și TXA. Date legate de mortalitate și de complicații trombotice sau hemoragice au fost greu de apreciat nefiind consemnate în toate studiile, dar se pare că nu există superioritatea vreunui produs în acest sens. O altă concluzie a acestei metaanalize este calitatea slabă a studiilor luate în discuție și numărul mic de subiecți incluși, ceea ce arată cât de mare este nevoia unui studiu de dimensiunea celei vizate de CRASH2.

În numărul trecut o altă lucrare atrăgea atenția asupra unui alt produs care a început să fie folosit pentru controlul hemoragiilor care nu pot fi rezolvate de metodele clasice cunoscute până nu demult [9]. Este vorba de factorul VII recombinat și activat (rFVIIa).

Folosit de mai bine de zece ani în tratamentul hemoragiilor la pacienții cu hemofilie cu inhibitori ai factorilor VII sau IX de coagulare, în 1999 a fost raportată pentru prima dată folosirea sa cu succes la un pacient traumatizat cu exsanguinare la care toate celelalte mijloace cunoscute de stăpânire a hemoragiei dăduseră greș [10]. Din acel moment s-a folosit în cazuri izolate sau în studii de mai mici sau mai mari dimensiuni în variate condiții patologice cu hemoragie greu de controlat, ca o ultimă soluție terapeutică.

Noile cercetări în fiziologia coagulării au elaborat un model nou care diferă de cel clasic, care descria o cale intrinsecă și una extrinsecă. Pe scurt, noul model propune o cas-

cadă a coagulării în care există doar o cale comună în care rolul esențial este jucat de activarea FVII de către factorul tisular, iar rolul reglator fundamental este jucat de celulele coagulării și nu de proteinele plasmatiche, cele mai importante evenimente ale coagulării având loc la suprafața celulelor care exprimă factorul tisular (fibroblaști) – inițierea coagulării și la nivelul suprafeței trombocitelor (amplificarea și propagarea coagulării) [11]. De asemenea FVII este creditat acum a avea un rol substanțial putând activa FX independent de FT dar dependent de trombocite [12], iar la pacienții cu deficit de FVIII inhibă fibrinoliza prin activarea inhibitorului fibrinolizei activat de trombină (TAFI) [13].

Analiza *in vitro* a cheagului format în prezența unor mari cantități de trombină (generată ca urmare a dozelor mari de rFVIIa) arată o arhitectură diferită de cea a unui cheag normal, cu o consistență crescută și o mai mare stabilitate la degradarea prin enzime fibrinolitice [14].

Toate aceste date noi în fiziologia coagulării care demonstrează efectul procoagulant al FVII la nivelul leziunii, și nu sistemic, a înlăturat temerile de accidente trombotice care ar fi putut apărea în administrarea rFVIIa în alte sângerări decât cele din hemofilie.

Circumstanțele pentru care nu exista consens, („non-approved settings“) dar pentru care s-a administrat rFVIIa după ce s-au epuizat mijloacele convenționale de oprire a hemoragiei, sunt multiple: traumă sau chirurgie complexă cu sângerare profuză (cu sau fără disfuncție hepatică), deficiență congenitală de FVII, pacienți cu terapie anticoagulantă orală cu INR crescut care necesită conversie urgentă la status normal al coagulării [15], sângerări masive de cauză istericală, sau de cauză medicală (uremie cu tulburări hemoragipare, hemoragie digestivă superioară, gastrită hemoragică) [16].

De asemenea rezultatele obținute după administrarea precoce a rFVIIa în hemoragiile acute intracerebrale arată reducerea sângerării și îmbunătățirea prognosticului [17].

În hemoragiile masive din traumă s-au aplicat mai multe protocoale cu doze și cadențe diferite, de la 20 μg/kg până la 200 μg/kg (doze de până la 300 μg/kg se dau la hemofilicii rezistenti). La noi se recomandă o doză între 90-120 μg/kg care se repetă la interval de două ore până la obținerea hemostazei [16]. Pentru a se obține un rezultat optim, înainte de administrarea rFVIIa se corectează deficiențele în factori de coagulare prin administrare de plasmă proaspătă congelată (FFP) și crioprecipitat, deficitul trombocitar, acidoza, hipotermia și anemia excesivă (la un hematocrit de 20% este inhibată aderența și agregarea trombocitelor, iar coagularea este similară celei echivalente unui număr de trombocite de 20000/ml [18]).

Reducerea necesarului de sânge transfuzat s-a observat constant [19, 20] la fel necesarul de FFP, crioprecipitat și trombocite, ca și scurtarea PT la toți pacienții, în timp ce APTT s-a scurtat doar la pacienții care au supraviețuit, dar rezultatele sunt dintr-un studiu necontrolat [19].

Se observă și o incidență semnificativ mai scăzută a ARDS și MSOF față de martor, însă, ceea ce e mai important, mortalitatea la 30 de zile este aceeași pentru cele două loturi,

intr-un studiu din traumă închisă, randomizat, dublu-orb și placebo controlat [20].

Prin urmare, din punct de vedere al supraviețuirii există rezultate conflictuale, ceea ce face cu atât mai necesară apariția unor studii randomizate și controlate cu loturi cât mai mari pentru a se putea trage concluzii valide și consensuri unanim acceptate.

În ceea ce privește siguranța produsului, pare să fie multumitoare. Rata evenimentelor tromboembolice majore este mai mică de 0,05% la pacienții cu hemofilie [21], nesemnificativă în traumă [19,20], iar la pacienții cu hemoragie acută intracerebrală se constată o creștere a acestora, fără a fi însă fatale și neinfluențând prognosticul final [17].

Se recomandă evitarea sau folosirea cu precauții la pacienții cu hipercoagulabilitate sau risc pentru evenimente

trombotice : istoric de complicații trombotice, sindrom antifosfolipidic, oxigenare extracorporeală, CID, după chirurgie cardiacă, boli cerebrovasculare, istoric de evenimente acute coronariene sau boli cerebrovasculare [15].

În concluzie, pe lângă alte multe mijloace terapeutice cunoscute există încă două, cu mecanisme, indicații și impact economic diferit (21 €față de 3900 €) [22] care pot fi amândouă folosite la un singur bolnav în situații extrem de critice. Amândouă și-au dovedit eficiența în limitarea hemoragiilor și a necesarului transfuzional în diverse condiții patologice, însă amândouă au nevoie de studii dublu-orb randomizate și controlate pe loturi mari pentru a vedea care este rezultatul în special asupra supraviețuirii pe termen lung dar și a celorlalți factori deja descriși (necesitatea de transfuzie și evenimentele trombotice).

Bibliografie

1. Ruiz E. Initial approach to the trauma patient. In: Tintinali J, Ruiz E, Krome R editors. Emergency Medicine. A comprehensive study guide. Forth edition, New York: Mc Graw-Hill, 1996, p. 1127-1131.
2. Fritz H, Wunderer G. Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Arzneimittelforschung*. 1983;33(4):479-94.
3. Dunn CJ and Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and others indications. *Drugs* 1999, 57, 6:1006-1032.
4. Lemay E, Guay J, Cote C, Roy A. Tranexamic acid reduces the need for allogenic red blood cell transfusions in patients undergoing total hip replacement. *Canad J Anest*.2004, 51,1:31-37.
5. Renckens R, Weijer S, deVos AF, Pater JM, Meijers JC, Haek EC et al. Inhibition of plasmin activity by tranexamic acid does not influence inflammatory pathways during human endotoxemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24: 483-488.
6. Husted H, Blond L, Sonne-Holm S, Holm G, Jacobsen TW, Gebuhr P. Tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusions in primary total hip arthroplasty. A prospective randomized double-blind study in 40 patients. *Acta Orthop Scand*. 2993, 74, 6: 665-669.
7. Dronen SC, Lanter P. Hemorrhagic shock. In: Tintinali J, Ruiz E, Krome R editors. Emergency Medicine. A comprehensive study guide. Forth edition, New York: Mc Graw-Hill, 1996, p. 196-200.
8. Carless PA, Moxey AJ, Stokes BJ, Henry DA. Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2005;5:19.
9. Moisescu E. NovoSeven.Comentarii.Revista de Medicină de Urgență. 2005, 2,1 : 56-58.
10. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa.*Lancet*. 1999 Nov 27; 354(9193):1879.
11. Hoffman M, Monroe DM A cell-based model of hemostasis.*Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):958-65.
12. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa.*Blood Rev*. 2003 Sep;17 Suppl 1:S1-5.
13. Lisman T, Mosnier LO, Lambert T, Manser-Bunschoten EP, Meijers JCM, Nieuwenhuis KH et al. Inhibition of fibrinolysis by recombinant factor VIIa in plasma from patients with severe haemophilia A. *Blood*. 2002, 99, 1:176-179.
14. Blomback B, Carlsson K, Fatah K, Hessel B, Procyk R. Fibrin in human plasma: gel architectures governed by rate and nature of fibrinogen activation.*Thromb Res*. 1994 Sep 1;75(5):521-38.
15. Goodnough LT. Utilization of recombinant factor VIIa (rFIIa) in non-approved settings. Joint ASH and AABB educational session. *Hematology*. 2004: 466-472
16. SRATI și Comisia de evaluare a indicațiilor NovoSeven în ATI. Recomandări privind folosirea NovoSeven® în hemoragii masive. *Revista Română de Anestezie și Terapie Intensivă*. 2004, 12,1: 25-26.
17. Mayer SA, Brun N, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005, 352, 8: 777-785.
18. Varon D, Dardik R, Shenkman B, Kotev-Emeth S, Farzame N, Tamarin I, Savion N. A new method for quantitative analysis of whole blood platelet interaction with extracellular matrix under flow conditions.*Thromb Res*. 1997 Feb 15;85(4):283-94.
19. Martinowitz U, Michaelson M. Guidelines for use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa task force. *J Thromb Haemost*. 2005, 3: 1-9.
20. Rizoli S, Rossaint R, Riou B, Boffard K, Kluger Y, Warren B, Iau P and the NovoSeven® Trauma Study Group. A randomise, placebo-controlled, double-blind study to investigate the efficacy and safety of recombinant activated factor VII as adjunctive therapy for control of bleeding in patients with severe blunt trauma. A re-analysis following the exclusion of early (<48 hours) deaths. Presentation at the 25th Intensive Critical Care and Emergency Medicine (ISICEM) Meeting, Mars 21-25, Brussels, Belgium.
21. Huvers F, Slappendel R, Benraad B, van Hellemond G, van Kraaij M. Treatment of postoperative bleeding after fondaparinux with rFVIIa and tranexamic acid. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2005, 63, 5: 184-186.