

Transfuzia sanghină

Sângele a exercitat dintotdeauna asupra omului o fascinație irațională. Legat de simbolistica sângelui, cea mai veche vopsea utilizată de omul primitiv a fost ocrul.

Sânge de om au băut galii, cartaginezii, mongolii ce au ocupat Europa medievală, indienii Siux din America de Nord.

Se pare că încă din paleolitic ne vine credința că sângele înseamnă viață. Vechii egipteni se îmbăiau în sângele victimelor iar tratamentul epilepsiei în Roma antică era băutul de sânge proaspăt de la un gladiator sugrumat în acest scop.

Chinezii consideră chiar și astăzi că și o mică pierdere de sânge poate avea consecințe grave. Această prejudecată populară larg răspândită îi face să refuze recoltarea de sânge pentru analize.

Cel mai interesant este că rolul fiziologic al sângelui se cunoaște de mai puțin de patru secole. În 1628 a apărut lucrarea fundamentală a lui William Harwey care demonstrează că inima este o pompă vasculară, că sângele este închis într-un sistem de vase ce alcătuiesc un circuit. Astfel, a fost desăvârșită descoperirea circulației sanghine.

Interesant este că la 28 de ani de la această descoperire, marele arhitect englez Christopher Wren, cel ce a refăcut Londra după marele incendiu și a construit și Catedrala St'Paul, administra vin (roșu) intravenos la câine pentru ca spiritul (spirtul) acestuia să înlocuiască spiritul vital al sângelui.

Sângele este o soluție apoasă în care se află dispersate elemente celulare. Sângele este în fapt un țesut lichid circulant.

Sângele este considerat clasic ca o varietate de țesut conjunctiv alcătuit dintr-o substanță fundamentală lichidă (plasma) și diverse celule, așa zisele elemente figurate. Este un țesut cu totul particular, substanța fundamentală nu este produsă de către celulele țesutului cum este regula generală, celulele nu sunt chiar celule (hematiile nu au nucleu, trombocitele sunt de fapt niște așchii celulare rupte din megacariocite, leucocitele se plimbă mai mult prin spațiul extracelular tisular, părăsind vasele la nivel capilar) ca atare o definiție mai exactă a sângelui este una funcțională, de sistem ("ansamblu de elemente și de relații de interdependență și interacțiune între aceste elemente") îndeplinind multiple funcții de transport și reglare.

Hematiile, una din liniile sale celulare, cuprind principalul transportor de oxigen, hemoglobina fiind un fixator reversibil al acestuia.

Transfuzia de sânge a fost propusă anterior descoperirii circulației: Hieronimus Cardanus (1570), Magnus Pagelius (1604), Andreas Sribarius (1615).

În 1492, trei tineri au fost sângerați până au murit pentru ca sângele lor să fie utilizat la tratamentul papei Inocențiu al VIII-lea. Inocențiu înseamnă nevinovat în traducere din latină.

În 1667, sub Ludovic al XIV-lea s-a făcut o transfuzie de la miel la om. De ce miel? Explicația oficială a fost că mielul este blând... Primul pacient a supraviețuit, restul au murit și peste un an Parlamentul din Paris a oprit aceste terapii-experiment. De abia în 1873 Landois a descoperit că serurile animale aglutinează eritrocitele umane.

Mortalitatea enormă a sângerărilor la naștere a făcut ca la începutul secolului al XIX-lea să se practice transfuzia la aceste cazuri disperate cu salvarea unora dintre ele mai ales că s-a reușit să se împiedice prin defibrinare coagularea sângelui.

În 1870, generalul-medic Carol Davila face și el o astfel de încercare în România care va omorî pacientul.

Iată cum arăta o transfuzie la începutul secolului XX. O cunoaștem în detaliu întrucât cel chemat să o realizeze a primit în anul 1912 premiul Nobel pentru medicină pentru conservarea de organe. Este vorba despre Alexis Carrel precursorul genial al tehnicilor de chirurgie cardiacă.

În anul 1908 nu exista decât transfuzia directă, pusă la punct de Crile din Cleveland SUA, artera donatorului fiind conectată cu vena primitorului printr-un tub de sticlă introdus în vaselină.

În 1908 chirurgul din New York – Adrien Lambert, apelează la Carrel (ce lucra la Institutul Rockefeller ca cercetător fiziolog) pentru a transfuza fetița sa în vârstă de 5 zile, muribundă prin exanghinare datorită unei purpure hemoragice.

Noaptea, în condiții nesterile, în apartamentul chirurgului – tată, Carrel a descoperit artera radială a acestuia “de la pumn la cot” și a anastomozat-o cu vena poplitee (calibrul acesteia era prea mic ca să bage tubul de sticlă) a nou-născutului. Tehnica anastomozei vasculare tocmai fusese inventată și introdusă în practică de către Carrel. Apoi a masat digital anastomoza restabilind fluxul sanghin. Copilul a supraviețuit!

Primul an al secolului XX permite vienezului Karl Landsteiner să facă o descoperire fundamentală: există mai multe “grupuri” de sânge. Grup înseamnă în acest caz o realitate chimică. În mod normal funcționează legea formulată de către Ehrlich: “horror autotoxicus”. Organismul nu reacționează imunologic față de componente normale ale propriilor structuri. Landsteiner demonstrează că nu există un om “tip” ci mai multe tipuri de oameni. Oamenii sunt deci chimic diferiți pe “grupuri”.

Descoperirea lui Landsteiner a avut o enormă importanță conceptuală în biologie, iar pe de altă parte a permis realizarea practică a transfuziilor, mai ales după 1940 când același cercetător a descoperit pe suprafața eritrocitelor un alt compus cu putere antigenică pe care l-a denumit Rh (se lucra pe maimuțe Rhesus, de aici denumirea), de fapt un complex de antigene multiple facilitând pe cale imunologică aglutinarea, diferind de la un individ la altul și prezent la 85% dintre oameni.

Ce a descoperit Landsteiner din punct de vedere practic?

El a descoperit că accidentele transfuzionale la administrarea de sânge uman (homotransfuzionale) sunt consecința unei reacții antigen-anticorp între eritrocitele donatorului și plasma primitorului.

Pentru sistemul ABO (O de la ohne - fără de....) el a demonstrat (și demonstrația a rămas ca legea lui Landsteiner) că prezența antigenului exclude prezența anticorpului.

Determinanți antigenici există atât pe membrana hematiilor cât și în interiorul acestor celule, numărul acestora fiind foarte mare. Se cunosc peste 400 de antigeni (Power I.). Peste 100 de antigene pot provoca reacții imunologice clinic semnificative. Care este rolul biologic a acestor antigeni? Pentru majoritatea antigenilor celulari rolul biologic nu se cunoaște, probabil permit recunoașterea selfului față de celulele străine, discriminare operată de către sistemul imun (Power I.).

Grupele sanghine, caracteristici conferite de purtarea acestor antigene, sunt caractere individuale transmise genetic.

Există o mare variabilitate conferită de prezența acestor substanțe, studii genetice evidențiind 30.000 tipuri sanghine și 200.000 de genotipuri. Ele sunt grupate în sisteme. Importanța practică majoră, putând provoca accidente transfuzionale au însă sistemele de antigene ABO și Rh (în eritrocite fiind descrise 16 sisteme mai importante de antigene). De ce sunt importante numai sistemele de antigeni ABO și Rh? Celelalte antigene sunt fie mai slabe, fie anticorpii față de ele apar numai după expuneri multiple, fie reacționează numai la temperaturi scăzute.

Antigenele ABO sunt cunoscute ca aglutinogene deoarece anticorpii ce le corespund atunci când sunt naturali au o acțiune predominant aglutinantă asupra hematiilor permițând desfacerea ulterioară a acestor grămezi celulare în sistemul reticulo-histocitar.

Atunci când anticorpii sunt imuni, dobândiți, ei au un caracter predominant hemolizant prin implicarea sistemului complementului ceea ce este clinic mult mai grav. Antigenele ABO sunt carbohidrați complecși.

Antigenele sunt prezente pe suprafața tuturor celulelor din organism și sub formă solubilă în diverse lichide biologice. Deci ele nu se găsesc numai la nivelul celulelor sanghine. Antigenele A, B, H sunt prezente atât la nivelul hematiilor cât și în leucocite și trombocite. La 80% din indivizi (ce posedă gene secretoare) aceste antigene se găsesc în formă hidrosolubilă în fluidele organismului.

Le găsim în plasmă, salivă, spermă, urină, suc gastric, lacrimi, bilă. Nu se găsesc în lichidul cefalorahidian. Fiind structuri chimice extrem de stabile, rezistente la uscare, rezistente în timp aceste antigene au o mare utilitate în serologia medicolegală (Power I.).

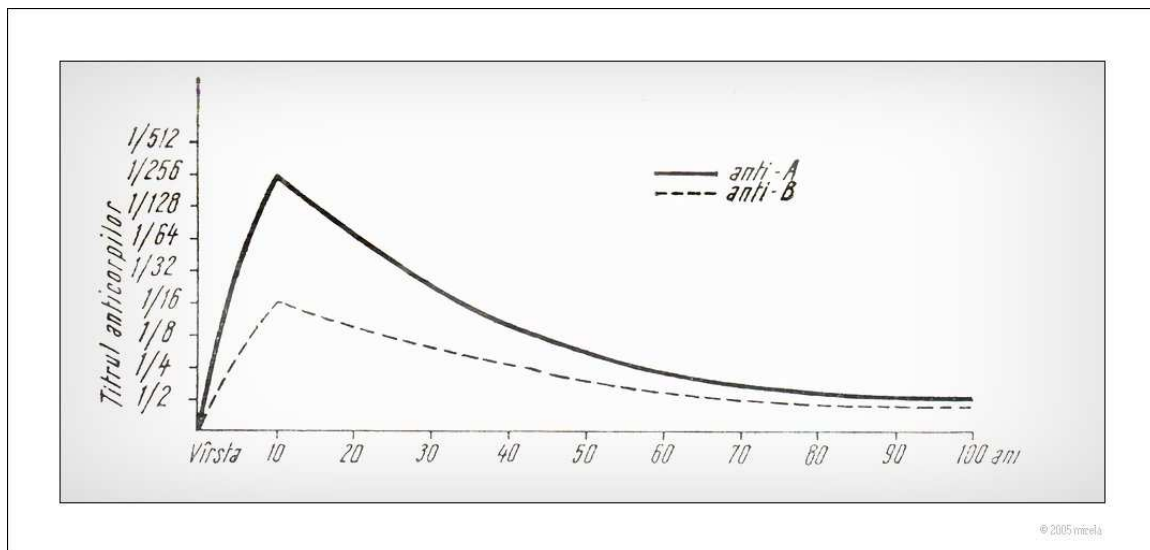
Ele sunt reprezentate de substanțe alcool-solubile, glicosfingolipide (aflate în trama eritrocitară și în foarte mici cantități în plasmă) și de o componentă hidrosolubilă, glicoproteine (greutate între 300.000 și 1 milion), o ramă peptidică pe care se fixează câteva sute de lanțuri alcătuite din 6-8 monozaharide. Zaharurile reprezintă aproape 90% din greutatea acestor mari molecule și sunt cele ce conferă specificitatea grupei sanghine.

Originea acestor antigene este comună, substanța precursoră se află în formă hidrosolubilă în diferite lichide ale organismului, legată de o lipoproteină circulantă.

Precursorul natural, antigenul H este o glicoproteină având ca zahar terminal L-fucoza. Dacă la grupul terminal al antigenului H se adaugă N-acetil-galactozamină rezultă antigenul A. Dacă însă restul care se adaugă este D-galactoză rezultă antigenul B. Există două subgrupe A (A1 și A2), în funcție de numărul de situsuri ale antigenului, care sunt reduse la A2 (ca atare numai A1 va aglutina cu un anticorp mai slab, lecitina din semințele unei plante *Dolichos bifloros*).

Anticorpii naturali antiA și antiB (denumiți și regulari) sunt gamaglobuline din clasa IgM și IgG. Cum se produc nu se știe, probabil că producerea lor este declanșată de antigene A și B ce se găsesc în bacterii și în unele alimente. Ele au un titru variabil, încep să se

producă la 2-8 luni, titrul maxim este la 8-10 ani, după care scad lent tot restul vieții. (Fig. 1)



Cel mai mare este titrul anticorpilor regulari anti A (1/32 – 1/1028), cel al anti B atinge 1/8 – 1/512. La cei din grupa 0, fără aglutinogen, titrul aglutininelor naturale este mai mare decât la cei din grupa A sau B.

Aglutininele naturale au acțiune optimă la rece și acțiunea lor predilectă este aglutinarea hematiilor. Anticorpii imuni (rezultați fie prin izoimunizare – sânge incompatibil transfuzat anterior sau la femei sarcini cu feți ce au o grupă sanghină incompatibilă cu a mamei și a căror sânge pătrunde în circulația maternă – fie prin contaminare animală sau bacteriană) au o persistență limitată după producere: zile-ani. Acești anticorpi sunt deosebit de periculoși din punct de vedere clinic căci nu sunt activi la rece ca cei naturali ci acționează optim la 37°C, temperatura corpului uman. Dacă anticorpii naturali acționează optim în soluție salină, cei imuni acționează optim în soluție albuminoasă. Ei nu sunt saturați nici de antigenele solubile A sau B.

Anticorpi anti A și anti B (după Apăteanu)

	Naturali (compleți)	Imuni (incompleți)
Optim termic	4°	37°
Activitate în mediu salin	+	-
Sensibilitate la căldură	+	-
Aptitudinea de a fi absorbiți	+	-
Putere hemolizantă	±	+

Anticorpul natural este IgM; anticorpul imunitar este IgG cu foarte mici cantități de IgA și extrem de mici cantități de IgM.

Antigenul imunitar are o acțiune hemolitică puternică în prezența sistemului complementului.

Grup sanghin	Antigene eritrocitare	Anticorpi (aglutinine plasmatice)
0 (I)	-	anti A și anti B
A (II)	A	anti B
B (III)	B	anti A
AB (IV)	A și B	-

Grupa 0 nu conține antigene eritrocitare iar în plasmă se găsesc ambele aglutinine. Grupa 0 poate fi transfuzată oricui, indiferent de grupajul sanghin ABO (este deci un “donator universal”) dar poate primi sânge numai de la aceeași grupă, deci de la 0 (I).

Grupa AB are eritrocite cu ambele antigene A și B, în plasmă nu are aglutinine. Ea poate primi din această cauză sânge din orice grupă ABO (este un “primitor universal”) dar nu poate fi transfuzată decât izogrup, la un primitor AB (IV).

Grupa A(II) are în eritrocite un antigen A iar în plasmă o aglutinină antiB. În virtutea acestei configurații A(II) poate primi sânge de la 0(I) și A(II).

Grupa B(III) are în eritrocite antigenul (aglutinogenul) B iar în plasmă anticorpul (aglutinina) antiA. În virtutea acestei configurații poate primi sânge 0(I) și B(III).

Repartiția statistică este în favoarea grupelor 0(I) și A(II). Grupele B(III) și AB(IV) sunt mai rare.

În România această repartiție este de 32,68% și 43,15%, respectiv 16,50% și 7,65%. Natura nu face daruri: primitorul universal este statistic slab reprezentat.

Noțiunea de “universal” este relativă atât pentru donator cât și pentru primitor. Aglutininele donatorului nu sunt considerate în mod obișnuit un pericol: ele sunt în cantitate limitată, sunt diluate de sângele primitorului iar fixarea lor se face nu numai de către globulele roșii aparținând primitorului ci și de către celulele ce căptușesc vasele de sânge ale acestuia. Antigenele se găsesc nu numai pe celulele endoteliale ci și epidermice, epiteliale, în stomac, intestin, rinichi, cord, plămân. Sunt sărace în aceste antigene creierul și corneea, și complet lipsite în anumite structuri ale ochiului – corpul vitros și cristalinul.

Ubicuitatea aglutinogenului joacă în acest caz un rol protector. Dacă se transfuzează mai mult de 1-2 litri de sânge, lucrurile se schimbă. În acest caz trebuie ca sângele să fie izogrup.

De asemeni, nu se va transfuza sânge 0 cu un titru anormal de mare al aglutininelor. Un astfel de sânge 0 devine “donator universal periculos”.

Aceasta face ca de regulă să se administreze sânge izogrup și numai după efectuarea obligatorie a probelor de compatibilitate directă. Copiii sunt mai susceptibili decât adulții la distrugerea hematiilor proprii de către plasmă incompatibilă ABO întrucât anticorpii pe care îi primesc au la dispoziție un volum mai mic în care să se dilueze.

Sistemul Rh este un al doilea sistem cu mari implicații clinice prin riscul imunologic pe care îl implică. Este un sistem bazat pe un mozaic complex de antigene. Aceste antigene apar în prima lună de viață embrionară. La minoritatea lipsită de aceste antigene (cei Rh negativi, maimuțele Rhesus prezintă toate antigenele) nu există ca în cazul sistemului ABO anticorpi naturali corespunzători.

Acești anticorpi se dobândesc. Dobândirea se face prin transfuzie sau prin sarcină. În Europa Rh negativi sunt cam 15% din indivizi. Anticorpii antiRh sunt în mod obișnuit de tip imun.

O persoană Rh negativă transfuzată cu sânge Rh pozitiv prezintă un risc de imunizare de 50-80%.

Cel mai imunizant dintre antigenele Rh este factorul D. Antigenul RhD este o proteină cu greutate moleculară de 30 000 Da, a cărei activitate serologică este guvernată de o secvență de aminoacizi și de prezența unor fosfolipide specifice. Acești antigeni, spre deosebire de ABO se găsesc numai în globulele roșii, nu și în alte celule. Anticorpii față de Rh apar și natural (dar extrem de rar), majoritatea sunt imuni și de natură Ig G. Numai anticorpii Ig G trec transplacentar de la mamă la făt. Nivelul de anticorpi atinge un titru semnificativ la 2-4 săptămâni.

O a doua transfuzie găsește anticorprii pregătiți și rezultă o reacție hemolitică intensă.

De aceea la gravidele expuse se face controlul titrului aglutininelor antiD. Fătul posedă antigeni din primele săptămâni de viață iar aglutininele antiRh mai ales de tip IgG străbat placenta. Pe lângă hematiile aglutinate sunt atacate și alte celule fetale. Mama elimină bilirubina rezultată din eritrocitele fetale distruse dar după naștere fătul nu poate conjuga bilirubina în lipsa echipamentului enzimatic imatur. Consecutiv, bilirubina liberă atacă nucleii bazali producând encefalopatie.

Cel de al treilea sistem ca importanță după sistemele ABO și Rh este sistemul Kell. Antigenul K este prezent în hematii, leucocite și trombocite. Deși este imunogenic antigenul K este extrem de rar și poate cel mult să creeze izoimunizare la pacienții cu transfuzii sanghine multiple.

Cum se testează compatibilitatea directă?

În vitro se pune în contact serul primitorului cu hematiile donatorului. Punerea în contact a serului donatorului cu hematiile recipientului se face mai rar căci în prealabil orice sânge conservat este testat pentru prezența anticorpilor neregulați. Punerea în contact se poate face în soluție salină, de ser fiziologic sau în medii speciale ce sensibilizează aglutinarea.

În mediu salin sunt detectați anticorprii compleți IgM cum ar fi antiA, anti B, anti Lewis, anti M, anti N.

Testul se efectuează la temperatura camerei.

În cazul IgG pentru a amplifica aglutinarea și a evidenția astfel anticorprii se utilizează în soluție adăugarea de albumină sau a unei enzime, papaina (papaina îndepărtează de pe suprafața hematiilor structurile chimice glucidice încărcate electronegativ, mai exact acidul sialic astfel încât hematiile se pot apropia una de alta nemai respingându-se electric).

O altă metodă de mare sensibilitate este cea a soluției cu mică putere ionică. De asemeni se poate folosi pentru detectarea anticorpilor incompleți IgG și IgM testul cu antiglobulină umană, cunoscut și ca testul Coombs.

Testul de compatibilitate directă, de cross-match conferă siguranță totală?

Din păcate, nu. Recipientul poate fabrica anticorpi la antigenul prezentat de celulele donatorului în timpul și după transfuzie (Power I.). Dacă concentrația anticorpilor la nivelul recipientului este foarte

scăzută, testul de compatibilitate directă poate să nu arate nimic. Post-transfuzional apare un răspuns secundar cu creșterea rapidă a anticorpilor IgG. Cel mai frecvent acest mod de răspuns apare la antigenele Kidd (JK), Duffy (Fy), Rhesus (Rh), Kell (K) și S. Ele pot fi rezultatul unor sarcini (cu expunere la antigen în timpul acesteia) sau a unor transfuzii sanghine anterioare.

Lămurirea aspectelor imunologice legate de transfuzie pare a transforma transfuzia în o procedură lipsită de riscuri.

Este numai o iluzie: fiecare a cincea transfuzie are efecte colaterale. (Hewitt P.). Transfuzia este un act medical cu potențial letal (Sazama K.). Se estimează că la 50.000 unități de sânge administrate se produce un deces imputabil (Power I.).

În două studii clinice de mare anvergură transfuzia sanghină a fost identificată ca factor independent de risc al mortalității (Corwin H.), (Vincent J.).

Riscurile transfuziei sanghine

**Complicații non infecțioase*

Suprasarcină volemică

Reacții febrile post-transfuzionale nehemolitice

Reacții urticariene

Reacții anafilactice

Edem pulmonar noncardiogen

Sensibilizare la antigeni eritrocitari

Reacții hemolitice

 imEDIATE: incompatibilitate de grup sanghin

 conservare incorectă a sângelui

 administrare incorectă a sângelui

 tardivă: imunizare prealabilă la hematii

Complicațiile transfuziei masive

Supraîncărcare cu fier

**Complicații infecțioase*

Sânge contaminat

Transmiterea de infecții

 Hepatită B

 Hepatită nonA, nonB

 Sifilis

 Malarie

 Citomegalovirus

 Retrovirusuri: HIV, HTLV-1

Frecvența complicațiilor după transfuzia de sânge (Marino P.)

Complicații	Incidență la număr unități transfuzate
--------------------	---

Imune

Febră, frison, urticarie	1 la 100
Hemoliză	1 la 6000
Hemoliză cu deces	1 la 100.000
Anafilaxie	1 la 500.000

Infecțioase

Contaminare bacteriană	1 la 25.000
Hepatită virală	1 la 80.000
Infecție cu HIV	1 la 500.000

Complicațiile imunologice par a fi marcate în ciuda aparențelor de o anumită fatalitate. “Există complicații imunologice inerente produsului și pacientului în cadrul transfuziei. Între complicațiile terapeutice (categorie de risc operațională legată de produsele transfuzionale, altele decât cele infecțioase și excluzând erorile umane) și riscurile imprevizibile, granița de despărțire este uneori foarte greu de trasat”. (Habibi B.)

Complicația clasică, majoră, cunoscută de către toți cei ce practică actul medical și din păcate rezultat a unei erori primitive grosolane – erori de identificare! – *este reacția hemolitică acută*.

Este rezultat a unei reacții antigen-anticorp despre care s-a amintit mai sus. O reacție severă poate fi declanșată de o cantitate foarte mică de sânge transfuzat – 10 mililitri. Hemoliza în sine, chiar nesemnificativă – amorsează mecanisme defensive ale organismului înmagazinate chimic la nivelul acestuia ce devin autoagresive.

Se declanșează prin hemoliză o reacție sistemică inflamatorie acută cu hipotensiune arterială și MSOF (multiple systemic organ failure) după acronimul anglosaxon intrat ca atare în medicina românească.

Semnele clinice se instalează la câteva minute de la începerea transfuziei: febră, dispnee, agitație, junghi toracic, dureri lombare. Un semn crucial este hipotensiunea. Restul semnelor clinice pot să nu apară la pacientul sub anestezie generală sau la pacientul comatos. Coagularea

intravasculară diseminată ce apare, poate produce sângerări difuze, în pânză. Este un alt semn important la pacientul inconștient (comatos sau sub anestezie generală, practic aflat într-o comă farmacologică). Toți vorbesc la riscurile transfuziei “incompatibile” în grupa ABO despre insuficiența renală. Aceasta nu apare însă decât în 5-10% din cazuri (Nicholls M.).

O pungă de hematii (masă eritrocitară) poate fi hemolizată în mai puțin de o oră. Există o relație directă între cantitatea de sânge incompatibil transfuzat și gravitatea reacției post-transfuzionale. De aici o regulă majoră: transfuzia se face sub observația clinică competentă și odată apărute oricare din semnele clinice amintite de incompatibilitate se întrerupe. Este preferabil să nu transfuzezi sub anestezie generală. Dacă ai o cât de mică bănuială verifică tensiunea arterială. În caz de hipotensiune se administrează rapid masă volemică (unii recomandă preferențial expanderi volemici bazați pe coloizi) simultan cu un vasopresor (se preferă dopamina 5 micrograme pe kilocorp/minut datorită efectului vasodilatator renal a acesteia); deși insuficiența renală este după cum s-a văzut rară, odată instalată, aceasta evoluează nefavorabil.

Obligativ se caută hemoglobină sau sânge în urina pacientului, se cercetează prezența hemoglobinei libere în plasma pacientului și se efectuează un test Coombs (pozitiv confirmă reacția hemolitică, negativ nu o infirmă căci este posibil ca toate hematiile transfuzate să fi fost deja distruse).

Testul Coombs este testul cu antiglobulină umană. El se folosește pentru detecția anticorpilor incompleți IgG și IgM pe care alte metode de evidențiere riscă să nu îi evidențieze. Antiglobulina umană este produsă la animale după ce acestora li se administrează globulină umană, complement sau imunoglobulină specifică IgG sau IgM. Când unor hematii umane acoperite de imunoglobuline sau complement li se adaugă antiglobulină umană testul Coombs se pozitivează prin aglutinarea hematiilor.

Accidente de compatibilitate legate de sistemul Rh sunt tardive. În acest caz hematiile sunt îmbrăcate în IgG și hemoliza este extravasculară. Reacția hemolitică apare la 5-10 zile post-transfuzional și se manifestă prin febră, hemoglobinurie, icter și scăderea progresivă a hematocritului.

În una din 5000 transfuzii se pot produce leziuni acute pulmonare (febră, dispnee, hipoxemie, cu sau fără hipotensiune arterială la câteva

ore post-transfuzional). În literatura anglosaxonă sunt desemnate ca TRALI (Transfusion-associated acute lung-injury).

Manifestările pot fi clinic severe, radiologic se constată infiltrate pulmonare difuze. Aspectul este de ARDS dar evoluția este favorabilă, cu remisie în aproximativ o săptămână. Patogenia, tratamentul și prevenirea TRALI sunt în mare parte necunoscute și constituie încă un subiect controversat (Fung Y.). Cauza se pare că este sechestrarea leucocitelor gazdei în microcirculația pulmonară prin anticorpi ce aparțin sângelui transfuzat.

Manifestarea clinică a fost observată atât după transfuzia de sânge integral cât și după transfuzia de masă eritrocitară.

În general este bine să te abții să mai transfuzezi un astfel de subiect. Dacă totuși nu ai încotro, este bine ca să o faci cu hematii spălate.

Reacțiile febrile transfuzionale nonhemolitice (FNHTRs conform acronimului englez) sunt aproape o banalitate. Este cea mai frecventă reacție post-transfuzională (apare la 1-2% dintre pungile transfuzate) fiind rezultatul atacului anticorpilor prezenți la primitor față de leucocitele donatorului. Este vorba de o incompatibilitate în sistemul HLA. Pentru a se produce anticorpi este necesară o sensibilizare prealabilă sub forma unor sarcini sau transfuzii anterioare.

Febra apare tardiv, nu imediat ca în reacțiile hemolitice. Intervalul de timp pentru apariția acesteia este de 1-6 ore. Intervalul cel mai probabil este de 1-2 ore.

Clinic se manifestă prin creșterea temperaturii cu $>1^{\circ}\text{C}$, frison, discomfort, rigiditate musculară. Uneori FNHTRs în ciuda denumirii (F al acestui acronim derivă din febrile) se manifestă amputat, fără febră.

Luând în considerare aceste ultime forme clinice frecvența reală a FNHTRs este de 0,5-38% (Gombotz H.).

Mecanismul acestei reacții este diferit după cum se transferă concentrate eritrocitare sau concentrate trombocitare.

În primul caz reacția se datorește anticorpilor antileucocitari, în cel de-al doilea caz citokinelor eliberate de leucocite.

Leucodepleția este extrem de eficace în a preveni aceste reacții, în special cea efectuată postrecoltare; ea scade reacțiile post-transfuzie de la hematii de la 0,33-0,37% la 0,15-0,19%, iar după trombocite de la 0,45-2,18% la 0,11-0,15% (King K.).

Din această cauză, a frecvenței acestor reacții, s-a introdus în transfuzia din Occident leucodepleția ca regulă (Aitkenhead A). Antigene HLA prezintă atât leucocitele cât și trombocitele astfel că, de multe ori deși se transfuzează sub o formă sau alta trombocite, numărul lor în sângele recipientului nu crește.

Alte semne sunt foarte rare, deși uneori există și pot fi grave. Prin testele de cercetare a hemolizei se exclude aceasta, reacția febrilă la transfuzia de sânge contaminat este extrem de rară, totuși, pentru a ne proteja medico-legal, putem preleva pentru hemocultură sânge transfuzat și sânge de la pacient.

Din nefericire jumătate din pacienții ce au prezentat o reacție febrilă nehemolitică post-transfuzională o vor repeta la o transfuzie ulterioară. La aceștia ar fi indicată electiv transfuzia de hematii spălate.

Leucodepleția are extrem de multe fațete de interes clinic. Transfuzia alogenică prezintă riscuri legate de leucocitele din sângele transfuzat. Leucodepleția produselor din sânge alogen (simpla fracționare a sângelui integral este insuficientă din acest punct de vedere) a fost introdusă în 1996 ca măsură obligatorie, în Austria ulterior fiind adoptată de către majoritatea țărilor europene și de către Canada. Filtrele de generația a 3-a permit reducerea numărului de leucocite la mai puțin de 3×10^6 la puterea a șasea leucocite pentru 300 ml sânge sau derivați de sânge. Filtrarea se poate face imediat după donare sau înaintea transfuzării.

Dacă nu se efectuează leucodepleția apar leziuni de conservare la hematii și trombocite. ATP-ul eritocitar este mult mai bine conservat postdepleție. Trombocitele din produsele nedepleționate au o capacitate de adeziune redusă (Gombotz H.).

Eficiența post-transfuzională a concentratelor trombocitare este de 50%; aproximativ jumătate dintre trombocite sunt distruse prin mecanisme imunologice legate de antigenele HLA, proces în care leucocitele transfuzate joacă un rol nu exclusiv dar primordial. Leucoreducerea scade masiv instalarea aloimunizării și crește eficiența transfuzională a masei trombocitare (Seftel M.).

Transfuziile alogenice prin efecte imunosupresive de lungă durată pot favoriza dezvoltarea proceselor neoplazice. Leucoreducția după recoltare încetinește ritmul de dezvoltare tumorală și scade incidența metastazării. Imunosupresia imediată este un subiect dezbătut. Există date clinice că transfuzia prin imunosupresie favorizează infecțiile postoperatorii (Vamvakas E.). În chirurgia cardiacă, când se

transfuzează mai mult de trei unități de sânge leucoreducția scade mortalitatea postoperatorie.

Leucodepleția reduce riscul infecției cu citomegalovirus fără a-l elimina complet (Nichols W.). Leucodepleția scade riscul de transmisie post-transfuzională al virusului uman T limfotrop. Se pare că procedura ar avea un rol de protecție și privind transmisia prin transfuzie a prionilor (Llewelyn C.).

Leucocitele pot fixa intracelular o serie de germeni bacterieni (*Yersinia enterocolica*, *Staphylococcus xylosus*). Pare a fi eficient să permiți timp de 2-12 ore după recoltare leucocitelor să fixeze microbii și apoi să practici depleția, înlăturând pe această cale germenii ce au pătruns într-un mod sau altul în sângele recoltat (Waters J.).

Reacții alergice se pot manifesta mai ales la cei transfuzați ce prezintă un deficit de IgA. Aceștia fie că se sensibilizează la proteinele plasmatice în timpul unor transfuzii prealabile fie că dezvoltă o asemenea reacție fără a veni vreodată în contact cu produse ale plasmei umane.

Reacțiile alergice se întind pe un spectru de la febră – urticarie până la șocul anafilactic. Pentru formele minore de manifestare este suficientă administrarea de antihistaminice. La cei ce dezvoltă reacții anafilactice pe cât posibil se vor evita transfuziile sanghine ulterioare iar dacă nu este posibil evitarea acestora se vor folosi hematii spălate.

Tot o complicație legată de sensibilizare este purpura post-transfuzională. Purpura post-transfuzională este o complicație rară, apariția căreia necesită în prealabil sarcină sau transfuzie. Este o sensibilizare la trombocite străine.

Apare trombocitopenie severă cu peteșii, purpură și sângerări la 7-10 zile post-transfuzional. Trombocitele donatorului (din sângele transfuzat) deși funcțional ineficiente, sunt imunologic intacte și declanșează o reacție imunitară în care sunt distruse și trombocitele donatorului și trombocitele recipientului. Afecțiunea este autolimitantă uneori este necesară plasmafereza sau administrarea intravenoasă de imunoglobulină.

În ultimii ani Europa a fost zguduită de două scandaluri imense, unul legat de transfuzia în masă de sânge infestat cu virus HIV (Franța) și altul în 2004 legat de transfuzia de sânge de la infectați cu prioni, putând vehicula boala Creutzfeld-Jakob (Anglia). Cel mai aparent perfect sistem de stat nu este o garanție că sângele pe care îl primești nu îți pune viața în pericol. Riscurile infecțioase își mențin actualitatea.

Riscul hepatitei post-transfuzionale nu poate fi minimalizat. În SUA hepatitele post-transfuzionale reprezintă 5-10% din totalul acestora. Jumătate din pacienții cu hepatite post-transfuzionale dezvoltă hepatite cronice active, iar 20% ciroze. Dintre cirofici, 15% decedează.

Riscul de transmisie prin transfuzie a hepatitei A este extrem de mic (întrucât perioada de incubație este scurtă, iar starea de purtător cronic de virus nu se observă la virusul A), dar există. Deși se face screening obligatoriu pentru hepatită B la donatorii de sânge nu s-a putut obține eliminarea completă a riscului de hepatită B post-transfuzională. În trecut, hepatita B era cea mai importantă complicație mortală a transfuziei sanghine.

Până la introducerea testării anticorpilor față de hepatita C riscul de a dezvolta hepatită C era de 3% per episod transfuzional (Katz J.).

Testarea obligatorie pentru hepatită C a donatorilor a redus incidența acestei infecții la 0,3 pentru 1000 unități transfuzate (Gravenstein N.). Să nu uităm totuși că în Franța există 600.000 purtători de virus hepatic C iar în România – un milion (al 14-lea Congres de hepatologie, 2004).

Un risc infecțios important legat de transfuzie este posibilitatea transmiterii virusului imunodeficienței umane HIV. Din toate cazurile de SIDA din SUA, aproximativ 1% au fost transmise prin transfuzie sanghină (Curran J.).

În SUA se estimează că aproximativ 1000 de pacienți pot fi potențial infectați cu HIV în fiecare an ca urmare a transfuziei sanghine.

Se estimează că în ciuda tuturor explorărilor prealabile, riscul de a căpăta un HIV post-transfuzional este de 1 la 225.000 unități transfuzate (există o perioadă de timp, o “fereastră” între viremie și apariția anticorpilor la cel investigat, astfel că screening-ul donatorilor are un interval orb) (Dodd R.).

Prin transfuzare de limfocite de la donator pot fi transmise virusurile CMV (citomegalovirus) și EBV (virusul Epstein-Barr). Transmisia și apariția manifestărilor clinice legate de aceasta se manifestă în special la recipienți imunocompromiși cum ar fi copiii prematuri sau transplantații supuși unui tratament cronic imunodepresor. CMV se poate manifesta de la o afecțiune febrilă evoluând blând și autolimitat până la o encefalită. Numai 5% dintre donatori pot transmite CMV (anticorpi pentru CMV prezentând mai mult de jumătate dintre aceștia).

Malaria poate fi transmisă de orice component fracționat al sângelui întrucât orice component poate conține hematii. Parazitul rămâne viabil în hematie la 4°C cel puțin o săptămână. Particular susceptibili la transmiterea malariei sunt gravidele, splenectomizații, imunosupresații.

Aproximativ 3 din 1000 unități de sânge pot fi contaminați de bacterii (tulpini de *Pseudomonas*) ce se pot multiplica la rece. Riscul e mult mai mare în cazul trombocitelor care se păstrează la 22°C. Apar semne de endotoxemie Gram negativă la transfuzați: febră, frison, hipotensiune (Power I.).

Agenti infecțioși ce pot fi transmiși transfuzional (Tinker J.)

<u>Agent</u>	<u>Boală</u>
Bacterii	Șoc bacteriemic
Virus de hepatită B	Hepatite post-transfuzionale
Virusuri nonA, nonB	=/=
T. pallidum	Sifilis
Plasmodium	Malarie
Citomegalovirus	Mononucleoză
HIV	SIDA

Una din complicațiile transfuziei este inducerea de coagulopatii. Cauza sângerării este de obicei lipsa unor factori de coagulare. Din nefericire această complicație se manifestă ca un cerc vicios. Sângele conservat este lipsit de factori de coagulare, pacientul transfuzat începe să sângere, primește sânge conservat ce perpetuează sau exacerbează defectul inițial, sângerarea se accentuează. Transfuzia devine un fel de butoi al Danaidelor în care remediul devine cauză.

Hemoragii post-transfuzionale (Gravenstein N.)

<u>Semne</u>	<u>Cauze</u>
Sângerare la nivelul puncturilor venoase	Trombocitopenie de diluție
Sângerare în pânză în câmpul chirurgical	Concentrație scăzută de factori V și VIII
Hematurie	Coagulare intravasculară diseminată
Gingivoragii	Coagulare intravasculară diseminată
Peteșii	
Sângerări la nivelul plăgilor suturate	Reacții hemolitice post-transfuzionale

Cea mai frecventă și importantă cauză a acestor sângerări o reprezintă trombocitopenia diluțională. În sângele transfuzat trombocitele sunt și puține și nefuncționale. Conservate la 4°C trombocitele își pierd în 3 ore 40% din activitatea lor funcțională hemostatică. Splina este un organ important în funcția trombocitară: la nivelul acesteia sunt depozitate, pentru a fi mobilizate la nevoie, o treime din totalul trombocitelor.

Nivelul de trombocite de la care încep probleme în asigurarea coagulării este dezbătut. În general se acceptă cifra de 20.000/mm³ dar apar tulburări și la nivelul de 65.000 după cum pacienți cu trombocitopenii cronice suportă clinic satisfăcător un nivel de 10.000.

O altă cauză de sângerări produse de transfuzie este concentrația scăzută de factori V și VIII. Acești factori sunt progresiv distruși prin conservare scăzând după 21 zile de conservare cu 20% și 50%. Totuși scăderea factorilor V și VIII produce rar sângerări, practica de a administra profilactic în scopul corectării nivelului celor doi factori, plasmă proaspătă congelată este considerată excesivă.

Sângele conservat în sine și mai ales asociat unor anume tipuri de intervenții chirurgicale ce eliberează tromboplastină (chirurgie prostatică, neurochirurgie, abrupție placentă) poate declanșa coagularea intravasculară diseminată. Coagularea în toate vasele mici scade prin consum nivelul plasmatic al factorilor de coagulare I, II, V, VIII și numărul de trombocite. Se produc ischemii multiple diseminate la nivel microcirculator. Ca o reacție de compensare ce uneori devine excesivă se produce fibrinoliza secundară (evidențiată prin prezența monomerilor, produse de scindare consecutiv acestui proces a fibrinei). Un asemenea pacient este deosebit de greu de tratat, coagularea intravasculară diseminată se stopează cu heparină, fibrinoliza secundară cu acid epsilon-aminocaproic. Uneori este greu de apreciat care din cele două procese secvențiale este dominant. (Fig. 2)

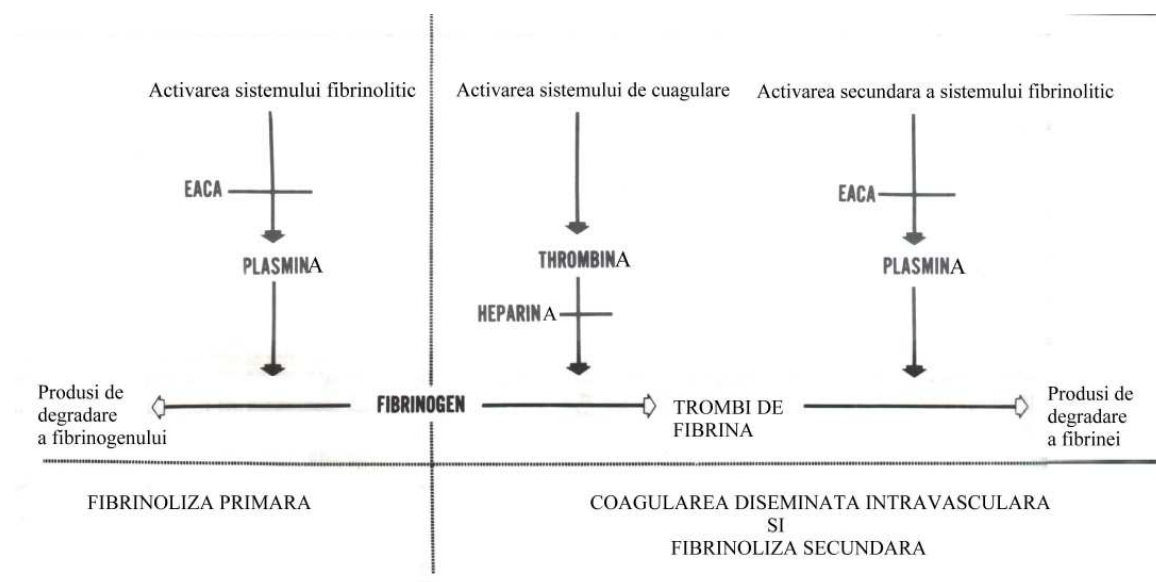


Fig. 2 Fibrinoliza primară și fibrinoliza secundară cu DIC

Pacientul aflat intraanestezic ca și pacientul politraumatizat trebuie încălziți. Hipotermia induce riscuri pentru coagulare.

Hipotermia induce coagulopatie prin alterarea numărului și funcțiilor trombocitelor, inhibarea enzimelor ce asigură coagularea și posibil prin creșterea activității fibrinolitice (Mahonee L.). Unul din principiile așa zisei “damage control surgery” este “Hipotermia, acidoza și coagulopatia duc numai la mai mult din același” (only lead to more of the same) (Rotondo M.). Practic reprezintă în esență aspecte cantitative a aceluiași proces calitativ. Hipotermia crește necesarul de repleție volemică și este un factor independent de mortalitate post-traumatică (Gentilello L.).

Complicații specifice aduce practica transfuziei sanghine masive. Ce este transfuzia masivă? Este administrarea unui subiect de sânge conservat într-un volum ce depășește volumul său sanghin inițial, administrarea făcându-se în mai puțin de 24 ore.

Complicațiile transfuziei masive sunt:

- Intoxicația cu citrat sau hipocalcemia.

Se produce dacă transfuzia masivă este realizată în 2 ore sau rata administrării de sânge conservat depășește 1 litru în 10 minute.

Hipocalcemia se manifestă prin tremurături musculare involuntare, bradicardie și modificări ale electrocardiograamei (prelungirea segmentului ST și a intervalului QT). Dacă apar semne

clinice sau EKG ale intoxicației cu citrat se va administra pacientului clorură de calciu.

- Hiperpotasemia

Hematiile conservate eliberează potasiu pe care nu mai sunt apte energetic să-l conserve intracelular. În mod obișnuit potasiu redifuzează în hematii după transfuzie astfel că fenomenul se autocompensează. Dacă pacientul prezintă hiperpotasemia sau este persistent acidotic și hipotensiv acest mecanism de redifuziune nu mai funcționează.

- Acidoza

Citratul din sângele conservat este metabolizat în câteva minute post-transfuzional în bicarbonat la nivelul ficatului.

Sângele prin conservare se acidifică progresiv și după două săptămâni are un pH de 6,5-6,8.

Transfuzia masivă poate agrava pe aceste căi o acidoză preexistentă.

- Hipotermia

Riscurile hipotermiei prin transfuzie masivă de sânge rece constau în aritmii ventriculare (dacă se atinge 28°C există risc de fibrilație ventriculară, stop cardiac, agravarea toxicității citratului, scăderea eliberării de oxigen).

- Deficiență de 2,3 DPG (2,3 difosfoglicerat)

Conservarea sângelui scade conținutul acestuia în 2,3 DPG. Acest deficit se reface în 24 ore post-transfuzional.

El devine foarte important în cazul transfuziei masive.

- Coagulopatia de diluție

- Microagregatele

Microagregatele au un diametru de 20μm și sunt alcătuite din fibrină, leucocite și trombocite. Microagregatele se formează în sângele conservat. Cel mai mare număr de microagregate se formează după 1-2 săptămâni de conservare a sângelui.

Microagregatele captate în vasele pulmonare a celui transfuzat eliberează lizozomi și pe această cale declanșează plămânul de șoc.

Un element esențial în practica transfuziei sanghine îl reprezintă indicația.

Tendința de a administra sânge este deseori abuzivă și excesivă.

Recomandările curente privind transfuzia nu au la bază studii controlate ci doar opiniile experților (Filipescu D.).

Administrarea sângelui și a derivatelor sale la pacienții cu sângerare masivă este în general empirică din cauza probelor paraclinice prea laborioase. Aceasta duce la o adevărată prescriere

“profilactică” de transfuzii, în ciuda lipsei dovezilor privind eficacitatea lor (Galu M.).

Se consideră că jumătate dintre transfuziile ce se efectuează nu se justifică, sunt deci un abuz medical (Miller R.).

Unul din autorii de mai sus citează privind aceste abuzuri pe R. Beal: “Transfuzia de sânge este precum căsătoria: nu trebuie abordată cu ușurință, fără înțelepciune, după chef și niciodată dacă nu este absolut necesar”.

Unul din elementele cheie în înțelegerea fiziologiei umane l-a reprezentat constatarea că organismul suportă bine anemia extremă și foarte greu hipovolemia, chiar moderată. Urgent, prioritar este tratamentul precoce și chiar în exces, a hipovolemiei.

Hipovolemia anihilează efectul favorabil al hemodiluției asupra întoarcerii venoase iar pompa cardiacă alterată chiar și în prezența normovolemiei nu poate asigura creșterea volumului bătaie ce ar rezulta din creșterea întoarcerii venoase.

Shoemaker, celebru cercetător american în domeniul șocului ca și fiziologul Guyton au arătat că supraviețuirea în șoc este legată de menținerea unor parametri hemodinamici în limita normală sau chiar în exces.

Din această cauză paramedicii pe salvări caută ca la politraumatizați să asigure cât mai precoce o linie de admisie venoasă și administrare de masă volemică. Nu este neapărat nevoie de sânge.

Expansiunea volemică se poate face cu ser fiziologic (banala apă cu sare salvează vieți) sau cu plasma-expanderi (există trei surse non umane: gelatine, amidon esterificat și dextrans).

Soluția salină a fost pentru prima dată utilizată în reanimare de către J. Latta în tratamentul holerei.

Gelatina animală este modificată pentru a se obține molecule cu o greutate între 30.000-35.000 Da. Se obține o soluție cu o vâscozitate, pH și presiune coloid osmotică apropiată de cea a plasmei. Soluția are marele avantaj că poate fi păstrată timp de 8 ani la temperatura ambientală. Particulele nu modifică determinarea grupului sanghin și nu afectează funcția renală.

Durata de persistență în curentul sanghin, timpul de înjumătățire a cantității de particole mai exact este de 4 ore. Se infuzează 1-1,5 litri de gelatine.

Amidonul esterificat este un coloid artificial derivat din amilopectină și asemănător structural glicogenului. Greutatea moleculară a particolelor este de 200.000-450.000 Da. Expansiunea

volemică este remanentă, durează peste 24 de ore, se recomandă a nu se infuza peste 1 litru. Câștigul volemic este mai mare decât volumul infuzat.

Dextranul este un expander plasmatic legat de mai multe contraindicații. Particulele de 70.000 Da sunt suspendate (o soluție de 6% dextran) în ser fiziologic (NaCl 0,9%) sau în glucoză 5%.

Este contraindicat la cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă congestivă, la trombocitopenic; poate interfera cu tehnicile de determinare a grupurilor sanghine și în cazul de cantități mari infuzate cu mecanismul coagulării. Poate produce reacții alergice impredictibile și grave.

Albumina este scumpă și nu prezintă avantaje față de expanderi de origine non umană. Sângele, mai exact masa eritrocitară căci sângele integral se transfuzează astăzi nu ca atare, se administrează în anemia acută.

Anemia se definește drept scăderea capacității sanghine de transport de oxigen (Rossi E.). Practic ea reprezintă o scădere a eritronului, a masei globale a eritrocitelor. Eritronul nu poate fi apreciat decât indirect prin concentrația hemoglobinei și hematocrit. Din păcate cele două valori nu sunt bine corelate cu volumul cumulat al hematiilor. În materie de transfuzie calea ne este luminată de un far mincinos!

<u>Volumul hematiilor</u>		<u>Hematocrit</u>	<u>Hemoglobină</u>
Bărbați	26 ml/kg	40-54%	13,5-18 g%
Femei	24 ml/kg	38-47%	12-16 g%

(după Marino P.)

Nevoia de hemoglobină este astăzi estimată diferit față de o perioadă nu prea îndepărtată și nivelul de hemoglobină care impune transfuzarea a fost reapreciat spre valori cu mult mai mici.

Inițial estimarea s-a făcut la nivel “macrovascular” prin estimarea adecvării aportului de oxigen în raport cu consumul de oxigen (respectiv DO_2 și VO_2).

La individul sănătos în repaus DO_2 este de 800-1200 ml/min, VO_2 este de 200-300 ml/min reprezentând 20-30% din aport.

Aportul macrovascular a fost revizuit după ce s-a constatat influența factorilor reologici și microvasculari ca și mecanismele de adaptare celulară declanșate de hipoxie.

Transportul de oxigen are două componente una convectivă și alta difuzivă, distanța pe care oxigenul o are de parcurs între vas și celulă, distanță modificată de edemul regional și gradientul de concentrație a oxigenului fiind factori determinanți ai acesteia.

Edemul regional poate produce la nivelul microcirculației garotare, așa numitul no-reflow phenomenon. Este un fenomen pentru care nu există tratament și care poate produce septicemie postresuscitare prin translocare de germeni intestinali (Marino P.).

Există un paradox al anemicului.

Cu cât sângele are mai multe hematii cu atât este mai vâscos. Cu cât sângele este mai vâscos cu atât circulă mai greu datorită frecărilor cu peretele vascular. Această dependență este ilustrată în fiziologie de așa numita ecuație a lui Hagen-Poiseuille. Atunci când hemoglobina scade sub 7 g% debitul cardiac începe să crească. De asemenea în condiții de anemie crește extracția de oxigen la nivelul capilarelor sistemice.

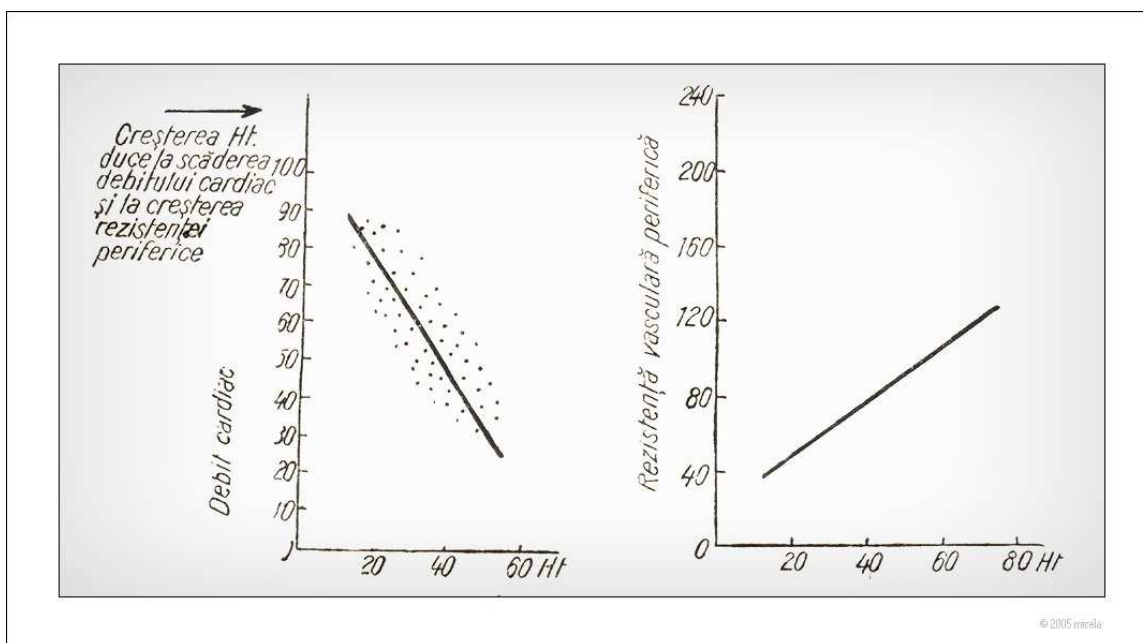
Creșterea hematocritului crește postsarcina miocardică și compromite microcirculația. Între hematocrit și rata de extracție a oxigenului (O_2ER) există o relație inversă (Creteur J.). Aceste mecanisme fac ca o scădere a hematocritului până la 10% să fie perfect compensată. Un hematocrit de 10% corespunde unei hemoglobine de 3 g%! (Wilkerson D.).

În timpul anemiei normovolemice debitul cardiac crește proporțional cu gradul hemodiluției. Creșterea se produce în special prin mărirea debitului bătăie. Creșterea debitului bătăie se datorează scăderii vâscozității sângelui ce duce atât la creșterea presarcinii cât și la scăderea postsarcinii. S-a constatat că odată cu creșterea debitului cardiac la un hematocrit de 30% DO_2 sistemic (oferta de oxigen) atinge un nivel de 110% față de valoarea preanemică (fiind un compromis optim între scăderea capacității de transport a oxigenului și creșterea fluidității sângelui) (Galu M.). Efectul reducerii hematocritului asupra vâscozității sângelui se manifestă cel mai pregnant la nivelul venulelor postcapilare ce au cea mai mică viteză medie din sistemul circulator. Vasodilatația coronariană este maximă la valori ale Ht de 10-20%. Sub această valoare apare ischemia miocardică și debitul cardiac scade. La $Ht \leq 10\%$ scade extracția de oxigen.

Menținerea DO₂ în caz de normovolemie

Nivel sistemic	Creșterea debitului cardiac - scăderea vâscozității sanghine - creșterea stimulării simpaticice cardiace Redistribuirea debitului cardiac
Microcirculație	Creșterea extracției de oxigen - Scăderea afinității hemoglobinei pentru O₂ - Scăderea timpului de tranzit capilar - Recrutarea de noi capilare

Având în vedere însă frecvențele coafectării ce limitează mecanismele de compensare la operați ce nu acceptau sânge din motive religioase (secta martorilor lui Iehova) pe loturi mari s-a constatat că mortalitatea creștea pentru nivele de hemoglobină de sub 5g% (Viele M.). (Fig. 3). Actualmente se pledează pentru practicarea unei “anemii permissive” cu un nivel de hemoglobină de 6-7 g% (Kettler D.).



Acest lucru este valabil în condițiile în care subiectul nu este hipermetabolic (or reacțiile inflamatorii de tot felul sunt însoțite de hipermetabolism) și nu are disfuncție cardiacă.

Un document normativ al Colegiului Medicilor din S.U.A. arată că se va evita un prag empiric mandatoriu pentru transfuzie cum ar fi bunăoară – practică răspândită în România – un nivel al hemoglobinei sub 10 g%. (Consensus Conference, 1988).

De ce 10g%? În deceniul 1940 Adams și Lundy au introdus dogma pragului de 30 pentru hematocrit și 10g% pentru hemoglobină.

Corectarea unei anemii poate prin creșterea vâscozității să scadă debitul cardiac! În fond ceea ce ne interesează este creșterea oxigenării periferice și nu corectarea anemiei. De multe ori corectarea anemiei înrăutățește oxigenarea periferică. Ideal pentru a decide o transfuzie este stabilirea ratei de extracție a oxigenului în sângele periferic. Atunci când aceasta atinge 0,5 transfuzia se impune (Levy P.). Cum poți determina rata de extracție a oxigenului?

Pentru aceasta ai nevoie de doi parametri: saturația sanghină în oxigen ce îți este oferită de oximetria pulsului, o monitorizare astăzi de rutină.

Este o metodă neinvazivă. Cel de al doilea parametru este oximetria sângelui venos amestecat. Aceasta din urmă presupune un cateter în artera pulmonară (prin așa numita spectrofotometrie de reflectanță). Este o tehnică invazivă, scumpă și nu la îndemâna oricui.

După ghidul american citat NU se transfuzează hematii dacă urmărim:

- Expansiunea volumului sanghin (refacerea volemică);
- Ameliorarea cicatrizării;
- Corectarea unei anemii cu hemoglobină sub 10g% dacă nu ai semne de ischemie tisulară în curs (hiperlactatemie, angor, accident vascular cerebral ischemic).
- Corectarea anemiei oricât de marcată dacă pacientul nu are disfuncție cardiacă, coronaropatie sau boală vasculară cerebrală;

Indicațiile transfuziilor sanghine conform aceleleași surse:

- Corectarea unei anemii sub 7g% hemoglobină la pacienți cu afecțiune coronariană activă, insuficiență cerebrovasculară, disfuncție cardiacă semnificativă. La cei cu afectarea arterelor coronare pragul de risc s-ar situa la un hematocrit de 28% (Rao T.), (Hogue C.);

- O rată de extracție a oxigenului sub 0,5 la pacienți cu un debit cardiac adecvat;
- Dovezi de oxigenare tisulară compromisă (hiperlactatemie) sau ischemie coronariană sau cerebrovasculară în curs în condițiile unui volum sanghin adecvat.

Ce înseamnă aceste afirmații dacă nu ai mijloace concrete de obiectivare?

Putem aproxima pe baza unor studii clinice (Carson J.)

S-a studiat mortalitatea la 30 și 90 zile la pacienți vârstnici cu fractură de șold cu un nivel al hemoglobinei ≥ 8 g/l. La acești pacienți transfuzia nu a modificat rezultatele clinice finale.

O altă abordare acceptată, ce ia în considerare totuși hematocritul, este administrarea în condițiile stabilității cardiovasculare de concentrate eritrocitare.

Pacient "sănătos"	Hematocrit 18%
Pacient cu boală sistemică compensată	24%
Pacient cu boală cardiacă simptomatică	30%

Transfuzia de sânge presupune conservarea sângelui în stare lichidă. În momentul în care s-a obținut acest lucru s-a putut trece de la transfuzia directă la cea indirectă cu sânge conservat. Aceasta a coincis în mare cu începutul primului război mondial. Un anticoagulant eficient, tolerat în vivo și neutralizat rapid de către organismul transfuzat a fost descoperit în 1981 de către Pecke Pharing – citratul de sodiu care blochează calciul necesar coagulării într-o formă neionizată. Conservarea în stare lichidă a sângelui face ca metabolismul eritocitar să se desfășoare în continuare, practic se desfășoară în continuare metabolismul glucozei. Globulul roșu trăiește 120 de zile. Sângele este un amestec de hematii de vârste diferite, care au un număr diferit de zile "alocate" vieții și care continuă să își consume "zile" în frigiderul în care sunt stocate.

Hematia transfuzată poate fi o hematie cu valoare incompletă, parțial compromisă. Nu contează atât câtă hemoglobină ai cât și în ce fel de hematie este găzduită.

Capacitatea hemoglobinei de a transfera oxigen poate fi afectată prin scăderea concentrației intraeritrocitare a 2-3 difosfogliceratului, creșterea concentrației de potasiu, alterarea compoziției membranei hematiei și eliberării de citokine.

Conservarea adaugă leziunilor eritrocitare prin vârstă leziuni osmotice și chimice (anticoagularea are prețul său), chiar dacă ai administrat sânge proaspăt nu poți conta pe o utilizare integrală a

hematiilor administrate. Dacă hematiile sunt administrate la limita superioară a intervalului de conservare permis, o cantitate de 10-20% dintre ele vor fi distruse în primele 24 ore post-transfuzional. Prin conservare hematiile devin sferice și își sporesc rigiditatea celulară.

Recoltarea se face în saci de plastic ceea ce crește viabilitatea hematiilor și mai ales a trombocitelor.

Cu cât crește durata de conservare cu atât sângele devine mai acid ca rezultat al metabolismului eritrocitar.

Sângele lichid se conservă la o temperatură de +4°C. Abateri de 2-3°C în plus sau în minus nu pot fi tolerate. Orice depășire de 10° în cursul conservării induce mari riscuri privind stabilitatea și viabilitatea eritrocitelor (Apăteanu V). Optim este ca la 24 de ore de la transfuzie să supraviețuiască în sângele recipientului cel puțin 70% din hematiile administrate.

Conservarea sângelui ce conține eritrocite se face cu o soluție anticoagulant-prezervativă ce conține citrat, fosfat și dextroză. Citratul, așa cum s-a arătat, leagă calciul ionizat și acționează ca un anticoagulant.

Fosfatul întârzie distrugerea 2,3 – difosfogliceratului. Dextroza este un combustibil metabolic pentru eritrocite.

Eritrocitele conservate în CPD la 4°C sunt viabile timp de 21 zile. Dacă se adaugă adenină și manitol se obține o perioadă de conservare de 35 de zile (Aitkenhead A.).

De obicei în câteva ore se face fracționarea în eritrocite și plasmă. Transfuzia “la grămadă” nu își are rostul, componentele sângelui trebuie transfuzate ca atare fiecare vizând obiective specifice.

În concentratele eritrocitare se obține un hematocrit de 60-80% și o concentrare a hemoglobinei de 23-27 g/l.

Administrarea unei pungi de concentrat eritrocitar duce la creșterea hematocritului cu 3% și a hemoglobinei cu 1g% la adultul de talie medie (Katz J.).

Centrifugarea sau filtrarea la nevoie (reacții febrile nehemolitice) poate îndepărta până la 70% din leucocite.

Pentru a îndepărta leucocitele rămase și plasma reziduală se pot face spălări ale eritrocitelor în ser fiziologic.

Utilizarea acestor concentrate eritrocitare ridică o problemă specifică pentru care s-a pus la punct o soluție specifică. În resuscitări se indică un flux de 250 ml/min ori din cauza vâscozității acesta nu se realizează prin simplul efect al gravitației. S-au realizat de aceea

aparate de infuzat sub presiune, punga fiind mulsă de un manșon ce apasă cu o presiune de 200 mm Hg (Marino P.)

Întrucât concentratul eritocitar se scurge cu o treime din viteza sângelui integral există dispozitive de diluare a acestuia cu o cantitate echivalentă de ser fiziologic (nu Ringer căci prin prezența calciului poate declanșa coagularea). Oricum există microcoaguli și fragmente celulare pentru retenția cărora se utilizează filtre. Filtrele se colmatează, ca atare se schimbă după o serie de patru punși. Filtrele standard au pori de 170-260 micrometri. Optim sângele transfuzat trebuie încălzit la 33-35°C. Sângele rece este vâscos, încălzirea crește fluxul cu 30-50%.

Dacă se transfuzează o pungă la 5-10 minute există de asemeni și riscul hipotermiei.

O altă clasă de agenți folosiți ca strategie pentru creșterea aportului de oxigen în periferie, inclusiv la pacienții cu șoc hemoragic sau nonhemoragic sau la pacienți cu intervenții chirurgicale medii sau extensive sunt soluțiile de hemoglobină. Ele pot preveni ischemia globală și insuficiența organică în hemoragie sau sepsă sau în condiții de ischemie focală.

Utilizarea terapeutică a hemoglobinei cell-free s-a făcut în 1892.

Lucrările s-au reluat în deceniul patru al secolului trecut. Din păcate soluțiile de hemoglobină aveau o scurtă persistență intravasculară și produceau leziuni renale. Hemoglobina disocia în dimeri.

Astăzi s-au obținut rezultate remarcabile utilizând hemoglobină umană, bovină și obținută prin inginerie genetică utilizând microorganisme sau animale genetic modificate.

Hemoglobina liberă nu necesită testare pentru compatibilitate și este imunologic inertă. Actualmente este utilizată hemoglobina polimerizată (hemoglobina modificată), hemoglobina microîncapsulată și emulsiile perfluorcarbonice, substanțe insolubile în apă ce permit transportul oxigenului spre țesuturi în stare dizolvată (Horvat T.). Hemoglobina polimerizată are o remanentă intravasculară mai mare evitând ultrafiltrarea la nivelul rinichiului (timp de înjumătățire de 20 ore), are o osmolaritate scăzută în soluție permițând concentrații de hemoglobină ce depășesc 15 g%. Hemoglobina polimerizată nu blochează sistemul reticuloendotelial și nu interferă cu fagocitoza la nivelul neutrofilelor. Întrucât în lipsa 2-3 difosfogliceratului eficiența sa se reduce, hemoglobina polimerizată este adăugată cu piridoxin 5 fosfat. Pentru prelungirea remanenței vasculare s-a utilizat și tehnica

microîncapsulării hemoglobinei utilizând membrane lipidice. Emulsia perfluorcarbonică are dezavantaje însemnate (conservare la -20°C , efecte toxice imediate și tardive) dar și avantaje majore – vâscozitate mică cu bună perfuzie la nivel microcirculator, fixare a oxigenului după o dinamică ce favorizează preluarea pulmonară de oxigen în embolii masive sau în plămânul de șoc.

Sângele poate fi conservat o perioadă foarte lungi utilizând congelarea. Primele încercări de conservare a globulelor roșii prin înghețare s-au făcut de către Woodcock în 1941.

Este un proces dificil, congelarea traumatizează celulele vii.

Pentru a nu le distruge se utilizează fie congelarea bruscă în două-trei secunde folosind temperaturi foarte scăzute (-196°C), vitrificând pe această cale apa ce ia o structură amorfă, necristalină, fie utilizând substanțe crioprotectoare (optimal în cazul sângelui – glicerolul).

Crioprezervarea deși scumpă este metoda optimală de preservare. Toate metodele de preservare a sângelui în stare lichidă sunt incapabile să evite complicațiile legate de coagulare, cele metabolice, pulmonare și reacțiile post-transfuzionale (Gravenstein R.).

S-au putut păstra hematii transfuzabile în glicerol 40% la -80°C timp de 21 ani. Rata de supraviețuire post-transfuzional la 24 ore a hematiilor crioprezervate a fost de 80-90%.

Întrucât nivelul 2-3 DPG se menține normal, nemodificat sângele astfel preservat eliberează oxigenul la un mod asemănător sângelui proaspăt.

În România s-a introdus din deceniul șapte sângele propriu congelat pentru marile autorități. În geamantanașul cărat de medic în suita lui Ceaușescu la vizitele acestuia în teren era tocmai sângele congelat al Tovarășului. Tehnica a fost importată oficial din SUA. În această țară Departamentul Apărării a introdus crioprezervarea hematiilor ca metodă de rutină.

Hematiile crioprezervate sunt de trei-patru ori mai scumpe ca cele prezervate în fază lichidă.

O metodă care evită patologia infecțioasă legată de transfuzie este predonarea sau transfuzia autologă de sânge predepozitat. Se recoltează de la indivizi planificați pentru acte chirurgicale electiv. Sângele recoltat se poate păstra în fază lichidă până la 49 zile sau se poate crioconserva (Gravenstein N.).

La cine se poate practica predonarea?

Este preferabil ca pacientul să aibă o hemoglobină $\geq 11 \text{ g\%}$ [hematocrit $\geq 34\%$]. Se poate recolta fie o unitate la patru zile fie o

unitate pe săptămână, ultima recoltare fiind la trei zile preoperator. Sunt excepția cei cu afecțiuni coronariene, gravidele și vârstele extreme deși unii practicieni au demonstrat practic că aceste contraindicații sunt relative (Pendyck J.). Unii au încercat să administreze simultan prelevării în preoperator eritropoetină umană.

La marii traumatizați și la cei cu colecții sanghine în cavități s-a practicat și se practică autotransfuzia. Este o procedură destul de costisitoare, necesită echipament dar evită riscul bolilor transmisibile și oferă un sânge cu nivele mari de 2-3 DPG.

Candidații pentru autotransfuzie trebuie să fi pierdut peste 1500 ml sânge. Sistemul folosește anticoagulare ce uneori poate fi subdozată sau supradozată. El centrifughează, spală hematiile, reține detritusurile celulare.

Riscul hematologic cel mai mare este trombocitopenia. Administrarea a peste o pungă sânge autolog procesat scade trombocitele spre 50.000 mm^3 . De asemenea se constată hipofibrinogenemie. În 48-72 ore ambii parametri se normalizează. Trombocitele recuperate nu agregă în vitro dar se comportă normal în vivo.

Dacă pacientul primește sânge autolog de până la 50% din volumul sanghin total (deci 5 pungi transfuzate) nu se constată coagulopatie (Symbas P.).

Unii recomandă după 4-6 unități de sânge autolog administrare de plasmă proaspătă congelată și trombocite după 6-8 unități.

Autotransfuzia poate produce de asemenea sepsă (sânge contaminat a fost transfuzat fără a se produce însă incidente) și embolizare (gazoasă, fragmente tumorale, microemboli particulați).

Resuscitarea în hemoragiile acute

Deși în hemoragie se pierde sânge totuși resuscitarea acesteia pune alături de problemele când, cât și cu ce anume.

Exanghinarea este a doua cauză de deces traumatic după traumatismele craniocerebrale (Țiganiuc I.).

Așa cum s-a arătat pierderea volemică este o nișă de vulnerabilitate biologică a omului, extrem de prost suportată.

Înlocuirea volumului intravascular este prioritară în raport cu înlocuirea hemoglobinei. Înlocuirea trebuie să fie extrem de precoce.

În traumatologie există principiul “orei de aur” (Mahonee L.). Este vorba de prima oră postagresiune. Există o distribuție trimodală a deceselor post-traumatice. Jumătate din victime mor în primele minute

prin leziuni ce depășesc resursele terapeutice. Un lot de 30% mor în primele ore, de obicei prin hemoragii majore. Un lot de 20% mor în următoarele săptămâni prin sepsis și MSOF. Reanimarea volemică trebuie să fie precocă și agresivă. Dacă resuscitarea șocului hipovolemic survine în 30 de minute, 50% din pacienți vor supraviețui; dacă intervalul se dublează (60 de minute) numărul supraviețuitorilor scade de 5 ori (10%).

Primul principiu al așa zisei “damage control surgery” este: numai pierderea de sânge ucide precocă (Rotondo M.).

Cât este o problemă mai complicată decât pare la prima vedere și încă disputată. Pe de o parte sunt datele ce sugerează că fără parametri cardiovasculari și volemici supranormalizați, în exces, supraviețuirea pacientului șocat este în pericol (Schoemaker W). În 1977 Shoemaker face observația că supraviețuirea postagresiune este crescută la cei cu un index cardiac mare, cu DO_2 și VO_2 mari (valori mari atât ale furnizării periferice de oxigen cât și ale extracției tisulare a acestuia). Din 1988, un studiu randomizat, de amploare arată că pe această cale scade dramatic rata mortalității și a complicațiilor (4% față de 33%) și scade numărul de zile de ventilație mecanică (Țiganiuc I.).

Pe de altă parte și-a făcut loc concepția că reanimarea volemică brutală nu trebuie să aibă loc înaintea hemostazei chirurgicale datorită riscului resângerării la restabilirea tensiunii arteriale (Bickell W.). Considerentul este că soluția sângerării continue este actul chirurgical cât mai precoc, nu repleția volemică (Capone A.), (Dutton R.).

Debitul sângerării și durata acesteia sunt crescute de o repleție volemică importantă și de o presiune arterială normalizată (Haberer J.).

Studii experimentale pe porc și șobolan au arătat că în sângerări supraviețuirea optimă era în cazul menținerii presiunii arteriale medii între 40 și 80 mmHg. Valori prea mici duceau la deces prin insuficiență cardiacă, iar valori prea mari duceau la șoc hemoragic ireversibil consecutiv sângerării continue și hemodiluției.

Optim acest fapt se combină cu o așa zisă “low-pressure resuscitation”: menținerea unei tensiuni arteriale medii de 60 mmHg (ceea ce presupune o tensiune sistolică de 80-90 mmHg) – cu valori mai mari în cazul bătrânilor și celor cu traumatisme craniocerebrale (Davis J, Amer. College Physicians 1992).

ATLS (Advanced Trauma Life Support) recomandă evitarea vasopresoarelor la politraumatizatul în hipotensiune arterială. Agenții alfa-adrenergici nu ameliorează perfuzia la nivel microcirculator și perturbă hemostaza spontană deplasând chiagul.

Doctrina “low pressure – resuscitation” scade riscul așa numitei “resuscitation induced hemorrhage”.

Ea a fost propusă în 1994 (Bickell W.) și dezvoltată în 1996 în studiul “Fluid Resuscitation in Trauma” de o echipă din Baltimore (Dutton R.).

Rezultă că presiunea sanghină nu este un reper al resuscitării șocului hipovolemic (cel puțin cât timp există găuri, discontinuități la nivelul vaselor ce nu au fost astupate) iar pe de altă parte teoria lui Shoemaker a parametrilor normali și supranormali este aplicabilă doar după corectarea condițiilor anormale, patologice (Marino P.).

Cele două concepții nu se opun ci doar se succed în timp, se aplică secvențial. Dacă TA nu este un reper al resuscitării volemice din șocul hemoragic care sunt aceste repere?

După Marino P., acestea ar fi:

Presiunea venoasă centrală = 15 mmHg

Presiunea din capilarul pulmonar blocat = 10-12 mmHg

Index cardiac $> 3 \text{ l/min/m}^2$

VO₂ (consumul de oxigen) $> 100 \text{ ml/min/m}^2$

Lactat sanghin $< 4 \text{ mmol/L}$

Deficitul de baze – $3/+3 \text{ mmol/L}$

Aceste valori par a fi compromisul optim între beneficiul asigurării perfuziei viscerelor și evitarea dislocării chiagului și pe de altă parte a coagulopatiei de diluție. În nici un caz nu se va face resuscitarea cu soluții glucozate: ele părăsesc spațiul vascular, nu restabilesc volemia iar hiperglicemia produce afectări neurologice. Resuscitarea se face cu aport de cristaloizi sau de coloizi.

Există încă păreri contradictorii care din cele două variante este optimală.

Soluțiile cristaloide se administrează în cantități mari, de trei-patru ori masa volemica pierdută ele servind la refacerea volumului interstițial (pe care soluțiile coloide îl recrutează, este un principiu diferit de reanimare volemica). Ele sunt ieftine, se depozitează și păstrează ușor, prezervă diureza.

Din păcate din cauza cantității mari favorizează hemodiluția aducând poate avantaje reologice dar mari dezavantaje coagulării.

S-a sugerat că cel puțin în cazul soluției Ringer stimulează neutrofilele, fiind pe această cale un element “șocogen”.

Coloizilor li s-a adus reproșul că la pacientul șocat cu alterări ale permeabilității capilare părăsesc arborele vascular și pătrund în interstițiu măbind edemul acestuia și crescând hipovolemia.

Anemia în sine este un factor ce produce tulburări de coagulare. Hemoglobina este necesară pentru legarea NO. Timpul de legare este de câteva secunde. NO are caracter de radical liber și este înglobat în complexe de proteină ce conțin fier. Dacă NO nu este legat el împiedică formarea plachetară de tromboxan A₂ și serotonină precum și sinteza endotelială de endotelină, factori implicați în vasoconstricție și hemostază (Țiganiuc I.).

Hipovolemia poate să nu se manifeste clinic până nu se pierde 30% din volumul sanghin. Colegiul American de Chirurgie a elaborat o clasificare a hemoragiilor în patru clase:

Clasificarea hemoragiilor pe baza volumului sanghin pierdut (Marino P.)

Parametru	Clasa I	Clasa II	Clasa III	Clasa IV
%pierderi volum	<15%	15-30%	30-40%	>40%
Puls	<100	>100	>120	>140
Presiune sanghina în decubit	normala	normala	scazuta	scazuta
Debit urinar (ml/ora)	>30	20-30	5-15	<5
Status mental	anxios	agit	confuz	letargic

Atențiune! Pentru clasa III de hemoragii răspunsul tahicardie-vasoconstricție poate fi pierdut și hipotensiunea arterială poate fi bruscă și profundă. Presiunea sanghină sistemică nu este un ghid senzitiv al pierderilor sanghine. Markerul hipoperfuziei sistemice poate fi considerat creșterea extracției de oxigen iar creșterea maximă a extracției de oxigen poate fi considerată ca marker al șocului hipovolemic.

Un nivel de lactat depășind 4 mmoli/L indică o stare de șoc. Scăderea hematocritului în timpul resuscitării volemice este o consecință a hemodiluției nu un semn de pierderi sanghine în curs.

Pentru resuscitare volemice se preferă canularea venelor periferice (Marino P.). Optim sunt microcateterele groase și scurte. La

dublarea razei cateterului volumul vehiculat prin acesta crește de 6 ori; dacă lungimea cateterului se dublează debitul scade la jumătate. Mortalitatea în șocul hipovolemic este direct corelată cu amploarea și durata suferinței ischemice. Sângerările din clasa I și II de obicei nu necesită administrarea de sânge.

Volumul de resuscitat este pentru cristaloide de 4 ori cantitatea de sânge pierdută, iar coloide de 3 ori cantitatea pierdută.

În spațiul intravascular rămân între 50-75% dintre substanțele coloidale perfuzate.

BIBLIOGRAFIE

1. American College of Physicians – Practice strategies for selective red blood transfusion. *Annals. Intern. Med.* 1992, 116, 403-406.
2. Apăteanu Vlad – Recoltarea, conservarea și transfuzia de sânge. Ed. Medicală, București, 1977.
3. Antonescu M., Badiu Gh, Crișan M., Dragomirescu T. – Fiziologia și fiziopatologia hemodinamicii. Sistemul sanghin. Ed. Medicală, București, 1984.
4. Aitkenhead A., Rowbotham D., Smith G. – Textbook of Anaesthesia (Fourth edition). Churchill Livingstone, 2001, Lodon.
5. Bickell W., Brutting S. – The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery* 1991, 110, 529-536.
6. Bickell W., Wall M. – Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 1105-1109.
7. Capone A., Safar P., Stezoski W. – Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J. Amer. College of Surgeons* 1995, 180, 49-56.
8. Carson J., Duff A., Berlin J. – Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. *JAMA* 1998; 279, 199-205.
9. Consensus Conference: Perioperative red blood cel transfusion. *JAMA* 1988, 260, 2700-2703.
10. Corwin H., Gettinger A. – The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill - Current clinical practice in the United States. *Crit. Care Med.* 2004, 32, 39-52.
11. Creteur J., Sun Q. – Normovolemie hemodilution improves oxygen extraction capabilities in endotoxic shock. *J. Appl. Physiol.* 2001, 91, 1701-1707.
12. Curran J., Lawrence D. – Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310, 69.

13. Davis J., Shackford S. – Base deficit as a sensitive indicator of compensated shock and tissue oxygen utilization. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1991, 173, 473-478.
14. Dutton R., Sharar R. – Low-pressure resuscitation from hemorrhagic shock. *International Anesthesiology Clinics Philadelphia, Lippincott Ed.* 2002, 40, 19-30.
15. Dutton R., MacKenzie C. – Hypotensive resuscitation during active hemorrhage. *J. Trauma* 2002, 52, 1141-1146.
16. Dodd R. – The risk of transfusion transmitted infection. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327, 369.
17. Falk J., O'Brien J. – Fluid resuscitation in traumatic hemorrhage shock. *Crit. Care Clin.* 1992, 8, 323-340.
18. Filipescu D., Luchian M., Răileanu I. – Oxigenarea tisulară și transfuzia eritrocitară. *Revista Română de ATI* 2003, 11, 2, 19-25.
19. Fung Y., Goodison K. – Investigating transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Intern. Med. J.* 2003, 33, 286-290.
20. Galu M., Szegedi L. – Hematocritul optim – criteriu pentru necesitatea transfuziei sanghine. *Jurnalul Soc. Române de ATI* 2000, 7, 28-30.
21. Gans R., Duurknes V. – Transfusion related acute lung injury. *Intensive Care Med.* 1988; 14, 654-657.
22. Gentilello R., Jurkovich G. – Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized prospective study. *Ann. Surg.* 1997, 226, 439-449.
23. Gombotz H. – Clinical consequences of leucocyte reduction. *Refresher Course Lectures. Euroanesthesia* 2004, 235-239. *European Society of Anaesthesiology.*
24. Greenburg G. – A physiological basis for red blood cell transfusion decision. *Am. J. Surg.* 1995, 170, 445-485.
25. Haberer J. – Reanimation du choc hémorragique: quel niveau de pression artérielle? *Cah. Anesthesiol.* 2002, 50, 407-410.
26. Habibi B. – Sécurité et morbidité transfusionnelles en France. *Le concours médical* 1992; 114, 271-281.
27. Hewitt P. – Hazards of blood transfusion; in Tinker J., Zapol W. – *Care of the critical ill patient.* Springer-Verlag, New-York, Berlin, 1992.
28. Herbert P., Wells G. – A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N. Engl. J. Med.* 1999.

29. Hogue C., Goodnough L. – Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998, 38, 924-931.
30. Horvat T. – Sângele “artificial”. *Jurnalul de chirurgie toracică*, 1996; v.1, 3.
31. Katz J. – Hemotherapy, 28-34 in *Anesthesia Secrets* (ed. Duke J., Rosenberg S.), Hanley and Belfus, Philadelphia, 1996.
32. Kettler D. – “Permissive anaemia” compared with blood transfusion in patients with cardiac disease: another point of view. *Curr. Opinion in Anesthesiology* 1994, 7, 444.
33. King K., Shirey R. – Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004, 44, 25-29.
34. Levy P., Chavez R. – Oxygen extraction rate: a valid indicator of transfusion need in limited coronary vascular reserve. *J. Trauma* 1992; 32, 769-774.
35. Lewelyn L., Hewitt P. – Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jacob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004, 363, 417-421.
36. Lumadue J., Ness P. – Current approaches to red cell transfusion. *Semin. Hematol.* 1996; 33, 277-289.
37. Mahoney L., Flaherty M. – Anesthesia for trauma in *Anesthesia Secrets*. Duke J., Rosenberg S. Hanley-Belfus Ed. Philadelphia, 1996.
38. Marino P. – *The ICU Book*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1998.
39. Miller R. – Update on blood transfusions. *IARS 2000, Review Course Lectures*, 39-44.
40. Nicholls M.D. – Transfusion: morbidity and mortality. *Anesth. Intensive Care* 1993; 21, 15-19.
41. Nichols W., Price T. – Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 2003, 101, 4195-4200.
42. Pendyck J., Avorn J. – Blood donation in the elderly. *JAMA* 1987; 257, 1186.
43. Power I., Kam P. – *Principles of physiology for the anaesthetist*. Arnold, London, 2001.
44. Powers K., Kapus A. – Twenty-five percent albumin prevents lung injury following shock-resuscitation. *Crit. Care Med.* 2003, 31, 2355-2363.

45. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians, *Ann. Intern. Med.* 1992; 116; 403-406.
46. Rao T., Montoya A. – Cardiovascular, electrocardiographic and respiratory changes following acute anemia with volume replacement in patients with coronary artery disease. *Anesthesiol. Rev.* 1985, 12, 49-54.
47. Rotondo M., Schwab C. – “Damage control”: an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *Journal of Trauma* 1993, 35, 375-382.
48. Rossi E.C., Simon T.L. – Principles of transfusion therapy. Williams and Wilkins, 1991, Baltimore.
49. Sazama K. – Reports of 355 transfusion-associated death: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990; 30, 583-590.
50. Schierhout G., Roberts I. – Fluid resuscitation with colloid of crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *Br. Med. J.* 1998, 316, 7136, 961-964.
51. Seftel M., Growe G. – Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004, 103, 333-339.
52. SFAR – Conference de consensus: utilisation de globules rouges pour la compensation des pertes sanguines en chirurgie. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1995, 14, 111-117.
53. Symbas P.N. – Extraoperative autotransfusion from hemotorax. *Surgery* 1978; 84, 722.
54. Shoemaker W., Appel P. – Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988, 94, 1176-1186.
55. Shoemaker W., Fleming A. – Resuscitation of the trauma patient. Restoration of hemodynamic functions using clinical algorithms. *Ann. Emerg. Med.* 1986, 12, 1437-1444.
56. Spahn D., Pasch T. – Critical hematocrit. *Yearbook of Intensive Care and emergency medicine* 1996, 635-642.
57. Spiess B., Counts R. – Perioperative transfusions medicine. Williams and Wilkins, 1998
58. Stainsby D., Mac Lennan S. – Management of massive blood loss: a template guideline. *Brit. J. Anest.* 2000, 85, 3, 487-491.
59. Stehling L., Doherty D., Faust R. – Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 33, 277-289.

60. Stemp L., Fontana J. – Oxygen consumption during profound intraoperative hemodilution. *Anesth. Analg.* 1995 (81), 5, 1115-1116.
61. Țiganiuc I. – Resuscitarea volemică a pacientului în șoc hemoragic. *Rev. Medicină de Urgență*, 2004, 1, 44-50.
62. Vamvakas E., Moore S. – Blood transfusion and postoperative septic complications. *Transfusion* 1994, 34, 714-727.
63. Van der Linden P., Hert S. – Comparative effects of red blood cell transfusion and increasing blood flow on tissue oxygenation in oxygen – supply dependent conditions. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001 (163), 7, 1605-1608.
64. Vincent J.L. – The rationale for haemoglobin-based solutions in the treatment of blood loss and ischemia. *Intensive Care World* 1998; v.15, 2, 90-95.
65. Vincent J., baron J. – Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002, 288, 1499-1507.
66. Viele M., Weiskopf R. – What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? *Transfusion* 1994, 34, 396-401.
67. Waters J., Tuohy M. – Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion-filtration. *Anesthesiology* 2003, 99, 652-655.
68. Wilkerson D.K. – Oxygen extraction ratio: a valid indicator of myocardial metabolism in anemia. *J. Surg. Res.* 1987; 42, 629-634.
69. Weiskopf F.R., Viele M. – Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anaemia. *JAMA* 1998; 279, 217-221.