

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

### **Gestione del sanguinamento in chirurgia vascolare**

La gestione della coagulopatia acuta e della perdita di sangue durante le principali procedure vascolari rappresenta una sfida emostatica significativa per gli anestesisti.

La coagulopatia acuta è di origine multifattoriale con danno tissutale e ipotensione come fattori precipitanti, seguiti da diluizione, ipotermia, acidosi, iperfibrinolisi e risposta infiammatoria sistemica, agendo tutti come una spirale di eventi che si autoalimenta.

La comprensione delle problematiche è confusa dall'elevata prevalenza dell'uso di agenti antitrombotici in questi pazienti e dalla somministrazione intraoperatoria di eparina. Mancano studi che esaminino specificamente la gestione del sanguinamento nella chirurgia vascolare e gran parte della letteratura e delle linee guida derivano da studi su pazienti con trauma.

In generale, si raccomanda di adottare l'ipotensione permissiva con una strategia restrittiva dei liquidi, utilizzando una combinazione di soluzioni di cristalloidi e colloidi fino a un litro durante la rianimazione iniziale, dopodiché devono essere somministrati emoderivati. Un trigger trasfusionale restrittivo per i globuli rossi rimane il cardine del trattamento ad eccezione dei pazienti ad alto rischio, dove il trigger deve essere individualizzato. La trasfusione di emocomponenti deve essere iniziata in base all'evidenza clinica di coagulopatia come sanguinamento microvascolare diffuso e quindi guidata da test di coagulazione di laboratorio. L'uso profilattico di antifibrinolitici è raccomandato per tutti gli interventi chirurgici in cui è previsto un sanguinamento eccessivo. La somministrazione di fibrinogeno e concentrato di complesso protrombinico è raccomandata durante la trasfusione massiva, mentre l'rFVIIa deve essere riservato dopo al fallimento di tutti i mezzi. Mentre continuano i dibattiti sulla strategia rianimatoria ideale, l'approccio all'emostasi vascolare dovrebbe essere scientifico, razionale e strutturato. Per quanto possibile, la terapia deve essere monitorata e diretta all'obiettivo.

**Parole chiavi:** coagulopatia acuta; gestione del sanguinamento; chirurgia vascolare.

#### **Punti chiave**

- Gran parte delle evidenze sulla gestione delle emorragie maggiori provengono da studi condotti su pazienti traumatizzati.
- Sangue, FFP e piastrine devono essere somministrati all'inizio del sanguinamento maggiore.
- L'uso del concentrato di fibrinogeno è raccomandato in caso di emorragie maggiori quando sono state dimostrate o si sospettano basse concentrazioni circolanti di fibrinogeno.
- I dati dello studio IMPROVE suggeriscono che l'ipotensione permissiva aggressiva (SAP < 70 mmHg) può essere associata a un esito peggiore.

La coagulopatia acuta con importante perdita di sangue è frequente nelle procedure vascolari maggiori. Il problema è confuso dall'elevata prevalenza dell'uso di agenti antitrombotici tra i pazienti sottoposti a procedure chirurgiche vascolari e alla somministrazione intraoperatoria di eparina. La gestione dell'emorragia perioperatoria è in continua evoluzione con il dibattito in corso su diverse questioni controverse come la trasfusione ottimale e le strategie di

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## LE PAGINE UTILI

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

gestione dei liquidi. Gran parte delle evidenze e delle linee guida esistenti derivano da studi su pazienti con trauma. L'approccio all'emostasi vascolare dovrebbe essere scientifico, razionale e strutturato. Per quanto possibile, la terapia deve essere monitorata.

### Coagulopatia preesistente

La coagulopatia acuta acquisita in procedure vascolari non è stata ben studiata. In un'analisi aggregata di sette studi su pazienti con rottura di aneurismi dell'aorta addominale, la prevalenza di coagulopatia all'esordio era del 12,5%, ma il fibrinogeno sierico era normale nella maggior parte di essi (97%). Ciò contrasta con la coagulopatia da trauma acuto (ATC) in cui un paziente su quattro dopo un trauma maggiore aveva una coagulopatia prima della rianimazione e questo era associato a un aumento di quattro volte della mortalità. L'ATC è solitamente di origine multifattoriale con danno tissutale e ipotensione come fattori scatenanti iniziali, seguiti da coagulopatia diluitiva, ipotermia, acidosi, iperfibrinolisi e sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), producendo una spirale di eventi che si autoperpetuano.

Il riconoscimento dell'ATC come fenomeno intrinseco ha suggerito il concetto di trattamento emostatico precoce. La coagulopatia acuta nella chirurgia vascolare può condividere una fisiopatologia simile. La gravità dello shock o dell'ipoperfusione tissutale è correlata alla coagulopatia. In assenza di shock, i pazienti hanno spesso un profilo di coagulazione normale. Non è chiaro come lo shock porti alla coagulopatia. Il danno tissutale attiva sia gli elementi cellulari che quelli umorali del sistema immunitario. L'attivazione delle proteasi della coagulazione innesca il rilascio del complemento, la degranolazione piastrinica rilascia i mediatori dei fosfolipidi, la distruzione endoteliale ad ampia diffusione, l'aumento dell'attività della trombomodulina e attivazione della proteina C.

La diluizione dei fattori della coagulazione è ora riconosciuta come una delle principali cause di coagulopatia acuta. La ridotta pressione idrostatica intravascolare durante lo shock provoca lo spostamento di liquidi nello spazio intravascolare e la diluizione. Ciò è esacerbato dall'uso di cristalloidi durante la rianimazione e da numerose trasfusioni di globuli rossi (RBC). L'ipotermia inibisce l'attività della proteasi della coagulazione e la funzione piastrinica. L'attivazione piastrinica è mediata dalla glicoproteina Ib/IX. A bassa temperatura, l'effetto del fattore di von Willebrand (vWF) sulla glicoproteina è ridotto. L'attività del FVIIa e delle piastrine diminuisce linearmente con la riduzione della temperatura.

L'acidosi si verifica a causa dell'ipoperfusione tissutale e della somministrazione eccessiva di cloruro. Interessa le attività della proteasi plasmatica, i complessi dei fattori della coagulazione e le interazioni della superficie cellulare. La produzione di trombina e l'attività dei fattori della coagulazione sono tutte ritardate. Una diminuzione del pH da 7,4 a 7,0 riduce l'attività del fattore VIIa del 90%, la formazione del complesso fattore VIIa/fattore tissutale del 55% e la formazione del complesso fattore Xa/Va del 70%. La somministrazione di una soluzione tampone non sembra correggere questa coagulopatia. Altri cambiamenti chiave nella coagulopatia acuta sono la riduzione della generazione di trombina, l'esaurimento del fibrinogeno e la ridotta formazione di fibrina. Una ridotta concentrazione di fibrinogeno sierico

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

a coaguli instabili è associata ad un aumento del fabbisogno trasfusionale e della mortalità nei pazienti con trauma. È stato dimostrato che il rapido ripristino del fibrinogeno sierico riduce le trasfusioni e la mortalità. Alcuni colloidii sintetici ad alto peso molecolare come gli amidi idrossietilici di vecchia generazione sono grandi molecole difficili da scomporre. Questi colloidii ad alto peso molecolare, sebbene talvolta utilizzati ancora oggi, anche se raramente, possono interferire con la formazione dei coaguli.

L'iperfibrinolisi, comune dopo la lesione endoteliale e il rilascio dell'attivatore tissutale del plasminogeno, ha anche dimostrato di svolgere un ruolo importante nella coagulopatia acquisita.

### **Gestione perioperatoria dei farmaci antiaggreganti e anticoagulanti**

I farmaci utilizzati per la profilassi tromboembolica aumentano il rischio di sanguinamento dei pazienti. La decisione di interrompere tale terapia prima della chirurgia vascolare è un dilemma tra il rischio di sanguinamento e quello di eventi ischemici.

### **Antiaggreganti piastrinici**

Le attuali linee guida raccomandano che, per le procedure elettive con rischio di sanguinamento da alto a molto alto, gli agenti antiaggreganti piastrinici diversi dall'aspirina dovrebbero essere sospesi cinque giorni prima dell'intervento chirurgico, per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento e la necessità di trasfusioni di sangue allogene, mentre l'aspirina deve essere continuata per tutto il periodo perioperatorio. L'aspirina è indicata per la prevenzione secondaria nelle malattie cardiovascolari; quindi, dovrebbe essere sospesa quando viene assunta per la prevenzione primaria. La chirurgia provoca uno stato infiammatorio e protrombotico con aumento dell'aggregazione piastrinica. Si ritiene che gli effetti antinfiammatori e antiplastrinici dell'aspirina conferiscano cardioprotezione durante il periodo perioperatorio. Nello studio controllato con placebo POISE-2 che ha arruolato pazienti sottoposti a chirurgia elettiva non cardiaca, l'uso dell'aspirina ha effettivamente ridotto la mortalità cardiovascolare, ma questo vantaggio è stato compensato da un aumento del sanguinamento postoperatorio, che a sua volta può contribuire agli eventi miocardici. Degno di nota dallo studio POISE 2 è il fatto che solo il 23% dei pazienti arruolati presentava una cardiopatia ischemica sottostante e i pazienti che avevano meno di sei settimane dal posizionamento di stent di metallo nudo (BMS) o entro un anno di stent a rilascio di farmaco (DES) sono stati esclusi dallo studio. Inoltre, i pazienti che necessitavano di aspirina per la prevenzione secondaria costituivano meno del 36,3% di quelli assegnati al gruppo di aspirina. Pertanto, si può sostenere che il gruppo ad alto rischio nello studio POISE 2 potrebbe essere stato diluito con pazienti a basso rischio. L'aumento del sanguinamento con l'uso perioperatorio di aspirina dimostrato nello studio POISE 2, è stato dimostrato in molti altri studi. In un recente studio randomizzato controllato con placebo che ha coinvolto 5.784 pazienti sottoposti a intervento chirurgico di bypass coronarico, è stato dimostrato che l'insieme tra morte, eventi trombotici e tasso di sanguinamento maggiore erano simili tra i due gruppi. Sulla base di una revisione di studi, la continuazione dell'aspirina nei pazienti con

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

cardiopatía ischemica, malattia cerebrovascolare o malattia delle arterie periferiche è ancora l'attuale raccomandazione per la chirurgia vascolare.

In caso di chirurgia d'urgenza con sanguinamento intraoperatorio significativo, possono essere somministrati concentrati piastrinici con o senza desmopressina per invertire l'effetto antiplastrinico. Sulla base di evidenze limitate, si raccomanda di mantenere la conta piastrinica al di sopra di  $50 \times 10^9$  cellule/litro in caso di sanguinamento da lieve a moderato e al di sopra di  $100 \times 10^9$  cellule/litro in caso di sanguinamento grave o in corso.

### **Antagonisti della vitamina K**

Gli antagonisti della vitamina K (es. warfarin), sono ancora comunemente prescritti ma vengono progressivamente sostituiti da farmaci più titolabili. Agiscono inibendo l'enzima vitamina K epossido reduttasi e, quindi, il riciclo della vitamina inattiva K epossido nella forma attiva ridotta, con conseguente esaurimento della forma attiva della vitamina K. Sono strutturalmente simili alla vitamina K e agiscono come inibitori competitivi dell'enzima. La gestione perioperatoria degli antagonisti della vitamina K dipende dall'urgenza dell'intervento chirurgico e dalla gravità del sanguinamento poiché la cessazione dell'effetto richiede la sintesi di più vitamina K. Le opzioni includono la sospensione, la somministrazione di vitamina K e la somministrazione di concentrati di fattore della coagulazione. Le attuali linee guida raccomandano di interrompere il warfarin cinque giorni prima di tutte la chirurgia d'elezione. Nei pazienti ad alto rischio di eventi tromboembolici, si raccomanda la terapia ponte con eparina a basso peso molecolare (LMWH) o eparina non frazionata. In caso di emorragie gravi o interventi chirurgici d'urgenza, le linee guida raccomandano la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico a 4 fattori (4F PCC) per fornire un antagonismo rapido e completo degli effetti anticoagulanti, in aggiunta alla vitamina K 10 mg per via endovenosa se si desidera un effetto prolungato.

### **Nuovi anticoagulanti orali (NOAC)**

I NOAC offrono profili di efficacia e sicurezza paragonabili a quelli del warfarin. Questi agenti hanno una rapida insorgenza d'azione, un'emivita più breve e una farmacocinetica più prevedibile rispetto al warfarin, il che rende non necessario il monitoraggio regolare della coagulazione. Il principale svantaggio di tutti i NOAC è la mancanza di antidoti specifici. Le recenti linee guida europee raccomandano quindi l'uso del complesso protrombinico concentrato (PCC) in caso di sanguinamento perioperatorio pericoloso per la vita. Sono allo studio antidoti specifici. In una coorte di 90 pazienti con emorragia pericolosa per la vita, l'uso di idarucizumab, un anticorpo monoclonale che lega il dabigatran, ha dimostrato di antagonizzare il suo effetto anticoagulante entro pochi minuti. In uno studio randomizzato controllato (RCT) su volontari dato l'inibitore del fattore Xa, il suo effetto anticoagulante è stato antagonizzato con una proteina legante il fattore Xa, andexanet alfa. In un altro RCT, l'aripazina, una molecola sintetica (composto D-arginina) che ha attività contro l'eparina non frazionata, LMWH e i NOAC si è dimostrata in grado di ripristinare efficacemente l'emostasi nei volontari sani trattati con edoxaban. Tutti questi agenti saranno presto disponibili in commercio.

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

### **Misure intraoperatorie**

Nel contesto di un'emorragia perioperatoria maggiore, nulla sostituisce l'emostasi chirurgica precoce e meticolosa. Tuttavia, ci sono misure importanti che aiutano a controllare il sanguinamento non chirurgico. Questi includono ipotensione permissiva, evitare la "triade letale" (coagulopatia diluitiva, ipotermia, acidosi) e "rianimazione emostatica precoce".

### **Controllo precoce dell'emorragia**

Il controllo rapido della fonte di sanguinamento è, ovviamente, un prerequisito per l'emostasi. Questo di solito significa il controllo prossimale e distale di un'arteria principale, seguito dal ripristino della continuità con un condotto o la sua legatura. Un approccio di controllo del danno è indicato nei pazienti con grave coagulopatia, ipotermia ( $T < 34^{\circ}\text{C}$ ) e acidosi ( $\text{pH} < 7,2$ ). Ciò comporta il controllo di emorragie venose inaccessibili o emorragie generalizzate, o shunt temporanei nelle lesioni vascolari delle estremità, prima della riparazione definitiva. Negli aneurismi aortici addominali rotti, la riparazione endovascolare (EVAR), se tecnicamente fattibile, è ora preferita alla chirurgia a cielo aperto. Nello studio IMPROVE, l'EVAR in anestesia locale era associato alla mortalità più bassa. Il rapido controllo dell'emorragia con l'uso di un grande catetere a palloncino di occlusione consente il tempo per la rianimazione prima della riparazione definitiva.

Gli agenti topici sono utili coadiuvanti nel raggiungimento dell'emostasi. Sono utilizzati in fori di sutura e sanguinamento anastomotico, sanguinamento microvascolare difficile e in aree di difficile accesso. Gli emostatici sono generalmente a base di collagene. Gli adesivi per tessuti sono principalmente derivati della fibrina o costituiti da una miscela di albumina e glutaraldeide (ad es. Bioglue®). Esistono numerosi studi che attestano l'efficacia emostatica nella chirurgia vascolare.

### **Ipotensione permissiva**

Il ripristino di un'adeguata ossigenazione dei tessuti è l'obiettivo finale della rianimazione. Convenzionalmente, è stata adottata una strategia di rianimazione normotensiva con fluido terapia precoce e aggressiva, mirata a una pressione arteriosa sistolica (SBP) superiore a 100 mmHg. Ciò, tuttavia, spesso portava alla scomparsa della vasocostrizione, alla rimozione dei coaguli di sangue, alla diluizione dei fattori della coagulazione e all'ipotermia. Quindi, è emersa la rianimazione permissiva (controllata) dell'ipotensione, come parte di una strategia di "controllo dei danni", mirata a una PAS di 50-100 mm Hg. Nonostante l'approvazione della pratica dell'ipotensione permissiva nella gestione dell'AAA da parte di varie linee guida, nessun RCT ha confrontato l'ipotensione permissiva con la rianimazione normotensiva, in pazienti con sanguinamento chirurgico vascolare. Gran parte delle evidenze deriva da modelli animali.

Crawford e colleghi hanno pubblicato una serie di 180 pazienti, che hanno mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza con l'adozione di una strategia di ipotensione permissiva mirata a una PAS di 50-70 mmHg e una restrizione di liquidi. Un vantaggio in termini di sopravvivenza è stato dimostrato anche in due studi successivi su pazienti con

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

trauma ma non è stato possibile confermarlo da altri due. In un'analisi successiva dello studio IMPROVE, la pressione sistolica, ma non il volume di liquidi somministrati, prevedeva la mortalità. I pazienti con PAS <70 mmHg avevano una mortalità del 51% rispetto a una mortalità del 34% tra quelli con PAS >70 mmHg. Ogni aumento di 10 mmHg della PAS era associato a un miglioramento del 13% delle probabilità di sopravvivenza. Si è concluso che la PAS < 70 mmHg può essere un target troppo basso, specialmente nei pazienti anziani con comorbidità cardiovascolari significative. È probabile che un approccio che utilizzi la pressione sanguigna come unico endpoint della rianimazione semplifichi eccessivamente la fisiologia dell'ossigenazione dei tessuti, manchi di sensibilità al contesto e porta a evidenze contrastanti riguardo ai suoi benefici in termini di esito.

The European Society for Vascular Surgery ha raccomandato una strategia restrittiva di reintegro e un'ipotensione permissiva con PAS compresa tra 50 e 100 mm Hg nei pazienti con AAA, adattata alla condizione del paziente. Le recenti linee guida europee sulla gestione del sanguinamento e coagulopatia dopo il trauma hanno raccomandato una restrizione dei liquidi simile e una strategia ipotensiva controllata, ma mirando a una PAS più alta di 80-90 mm Hg.

### **Sostituzione restrittiva dei liquidi**

La revisione delle linee guida ATLS (Advanced Trauma Life Support) ha ora limitato il volume di rianimazione iniziale a un litro, dopo il quale dovrebbero essere somministrati emoderivati. Le analisi retrospettive hanno dimostrato gli effetti dannosi della rianimazione pre-ospedaliera aggressiva nei pazienti con sanguinamento secondario a trauma. Nel database del registro tedesco dei traumi su 17.200 pazienti, l'incidenza della coagulopatia aumentava con il volume della somministrazione di liquidi pre-ospedalieri; 40% in chi ha ricevuto > due litri e 70% dopo quattro litri. In un'analisi a coppie appaiate dello stesso registro (n=1.896, punteggio di gravità della lesione ≥16, PAS pre-ospedaliero ≥60 mmHg), è stato osservato un miglioramento della sopravvivenza in quelli a cui era stato somministrato un volume basso (0–1,5 litri). In uno studio di coorte su 248 pazienti con AAA, è stato dimostrato che la quantità di liquido infuso era correlato alla mortalità a 30 giorni indipendentemente dalla pressione sanguigna. Ogni litro extra di liquido infuso all'ora aumentava le probabilità di morte di 1,57 volte. Due metanalisi, tuttavia, non hanno rilevato alcun beneficio con una strategia restrittiva sui liquidi. Nonostante i molti sforzi spesi nella ricerca del fluido ottimale per la rianimazione, nessuna delle soluzioni di cristalloidi o colloidi comunemente in uso ha dimostrato di essere superiore alle altre in termini di risultati importanti come la necessità di trasfusioni di sangue allogene, incidenza di insufficienza d'organo e durata della degenza ospedaliera.

Recenti studi prospettici su volontari sani (n=12), in condizioni critiche (n=1.533) e pazienti traumatizzati (n=46) rispettivamente, hanno dimostrato una ridotta incidenza di danno renale acuto, acidosi e costo con una soluzione elettrolitica fisiologicamente normale rispetto alla soluzione salina allo 0,9%.

Una metanalisi Cochrane che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di diverse soluzioni colloidali in 5.484 pazienti che necessitavano di rianimazione volumetrica, non è stata in

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

grado di dimostrare il vantaggio di un colloide rispetto agli altri. Tuttavia, gli ampi intervalli di confidenza hanno precluso agli autori di escludere l'esistenza di differenze clinicamente significative tra di loro. La più recente metanalisi Cochrane che includeva 24 studi con un totale di 9.920 pazienti critici in terapia intensiva, confrontando la rianimazione con colloidali o cristalloidi, non ha mostrato differenze nella sopravvivenza e ha suggerito che l'HES potrebbe anche essere dannoso. Una metanalisi sul profilo di sicurezza dell'HES53-55 ha suggerito che l'uso di HES aumenta l'incidenza di insufficienza renale acuta e la mortalità nei pazienti critici. Questo può, tuttavia, essere difficile da estrapolare dal contesto perioperatorio e vi sono state anche alcune controversie recenti con i dati relativi allo studio CHEST che includevano la coorte più grande per queste analisi.

Tra le controversie, la Società Europea di Chirurgia Vascolare ha raccomandato una combinazione di soluzioni cristalloidi e colloidali da utilizzare durante la rianimazione iniziale e una precoce rianimazione emostatica nella chirurgia dell'aorta addominale. Tuttavia, secondo le linee guida europee sul sanguinamento maggiore e la coagulopatia dopo un trauma, il fluido di scelta raccomandato è una soluzione elettrolitica bilanciata e l'uso limitato di colloidali a causa dei loro effetti avversi sull'emostasi.

### **Trigger trasfusionali**

Per i pazienti con sanguinamento acuto maggiore, la trasfusione dovrebbe essere guidata dalla velocità e dall'entità della perdita di sangue, dallo stato del volume intravascolare, dai segni di ischemia d'organo e dall'adeguatezza della riserva cardiopolmonare, piuttosto che da una soglia trasfusionale empirica. Nei pazienti emodinamicamente stabili, la soglia inferiore per la trasfusione varia da 6 a 8 g/dl. La trasfusione generalmente non è indicata quando l'Hb è >10 g/l. Una revisione Cochrane di 19 studi (n=6.264) ha mostrato che una strategia trasfusionale restrittiva ha ridotto il rischio di ricevere trasfusioni di globuli rossi del 39%, (in media 1,19 unità di sangue), la mortalità in ospedale, ma non la mortalità a 30 giorni. Fominskiy e colleghi hanno condotto una revisione sistematica simile (17 RCT, n= 7.552) che ha valutato gli effetti delle strategie trasfusionali sulla mortalità in pazienti adulti chirurgici e in condizioni critiche. La revisione ha concluso che i pazienti nel periodo perioperatorio che avevano ricevuto una strategia trasfusionale liberale avevano una mortalità per tutte le cause inferiore rispetto a quelli che avevano ricevuto una strategia trasfusionale restrittiva.

Nei pazienti adulti sottoposti a cardiocirurgia, lo studio TITRe2 (n=2.003) ha confrontato trigger di trasfusione di globuli rossi restrittivi (7,5 g/dl) e liberali (9 g/dl). L'esito primario era una grave infezione o un evento ischemico entro 30 giorni dalla randomizzazione. Lo studio non ha mostrato differenze rispetto alla morbilità o ai costi sanitari. Le evidenze rimangono contrastanti. Una strategia trasfusionale restrittiva sembra essere la migliore per la maggior parte dei pazienti, ma nei pazienti ad alto rischio, come quelli dello studio TITRe2, la trasfusione dovrebbe essere individualizzata.

Intuitivamente, la trasfusione autologa ha un ruolo da svolgere nella gestione dei pazienti con un'emorragia massiva prevista, sebbene gran parte del sangue possa non essere recuperata durante un'emorragia intensa e rapida. In una revisione Cochrane, il fabbisogno di globuli

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

rossi è stato ridotto del 19% in 12 studi comparativi di cardiocirurgia, ma nessuna differenza è stata dimostrata nei tre studi di chirurgia vascolare. È stato salvato in media un volume modesto di 0,67 unità per paziente utilizzando tecniche di recupero del sangue dal campo chirurgico. D'altra parte, Markovic e colleghi hanno trovato che il salvataggio intraoperatorio delle cellule riduce la necessità di trasfusione di sangue allogenico nella chirurgia dell'aorta addominale e ha raccomandato l'uso del salvataggio cellulare se si prevede un'aspirazione di almeno 400 ml. Attualmente, la Società Europea di Anestesiologia raccomanda l'uso del salvataggio cellulare nella cardiocirurgia che coinvolge il bypass cardiopolmonare e la chirurgia ortopedica maggiore, ma non specificamente per la chirurgia vascolare. Se viene utilizzata una tecnica di salvataggio cellulare, la pressione di aspirazione deve essere mantenuta basso per evitare l'emolisi.

### **Rapporto ottimale tra plasma fresco congelato (FFP) e piastrine rispetto ai globuli rossi**

È stato dimostrato che la trasfusione con un rapporto FFP/RBC (FFP: RBC) più elevato conferisce un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti traumatizzati sia militari che civili che necessitavano di trasfusioni massive. Duchesne e colleghi hanno confrontato la mortalità di 626 pazienti che hanno ricevuto un rapporto FFP: RBC basso (rapporto=1:4) con quella di pazienti che hanno ricevuto un rapporto FFP: RBC elevato (rapporto=1:1) e hanno dimostrato differenze significative di mortalità (87,5% vs 26%, rispettivamente).

Una revisione multicentrica retrospettiva dell'effetto di un elevato rapporto FFP e piastrine/RBC sulla sopravvivenza nelle prime 6 ore dopo il trauma, ha mostrato che un rapporto FFP: RBC di 1:1 che ha portato a una riduzione della mortalità a 6 ore (dal 37,3% per rapporto di 1:4 al 2% per il rapporto di 1:1) e piastrine: RBC (dal 22,8% per il rapporto di 1:4 al 3,2% per il rapporto di 1:1). Il numero complessivo di unità di globuli rossi trasfuse è stato anche ridotto quando sono stati utilizzati rapporti alti tra FFP: globuli rossi e piastrine durante la rianimazione emostatica precoce. Tuttavia, a causa della natura retrospettiva dello studio, è difficile distinguere tra vero beneficio di sopravvivenza ed errore di sopravvivenza.

Lo studio PROPPR ha confrontato l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con trauma grave e sanguinamento maggiore dell'uso di FFP, piastrine e globuli rossi in un rapporto 1:1:1 rispetto a un rapporto 1:1:2. Sebbene non ci fosse differenza significativa nella mortalità a 30 giorni, la perdita di sangue era significativamente ridotta nel gruppo 1:1:1 entro le prime 24 ore (9,2% vs 14,6%). Sebbene il gruppo 1:1:1 abbia ricevuto più plasma e piastrine nelle prime 24 ore, non sono state riscontrate differenze nelle complicanze correlate alla trasfusione.

*In assenza di evidenze di alta qualità per la chirurgia vascolare in particolare, le linee guida esistenti sostengono un regime di liquidi restrittivo e una strategia ipotensiva permissiva mirata a una PAS da 50 a 100 mmHg, adattata alle comorbilità sottostanti del paziente. Sulla base dei risultati dello studio IM-PROVE, tuttavia, gli autori avvertono che una PAS inferiore a 70 mmHg per un periodo di tempo prolungato potrebbe non essere desiderabile, specialmente nei pazienti anziani con comorbilità cardiovascolari significative.*

***Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)***



## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

*Il fluido di scelta può essere una combinazione di cristalloide e colloidi. Per evitare un'eccessiva emodiluizione e potenziali effetti negativi sull'emostasi, si sconsiglia l'uso indiscriminato di colloidi. Il volume di rianimazione iniziale deve essere limitato a un litro, dopodiché devono essere somministrati emoderivati. Durante la trasfusione massiva, si raccomanda un rapporto FFP: piastrine: RBC elevato di 1:1:1 poiché è stato dimostrato che ciò conferisce un beneficio in termini di sopravvivenza.*

### **Terapia dei componenti**

#### *FFP rispetto a fibrinogeno concentrato*

Il fibrinogeno è un substrato nel modello dell'emostasi in cui viene convertito in una rete di fibrina legata in modo covalente; il passaggio finale nella formazione del coagulo. Inoltre, induce l'attivazione e l'aggregazione piastrinica legandosi alla glicoproteina del recettore del fibrinogeno piastrinico GPIIb/IIIa. Le carenze di fibrinogeno possono svilupparsi rapidamente durante le trasfusioni massicce nel contesto della coagulopatia da perdita e diluizione, e di solito è il primo fattore pro-coagulante a scendere al di sotto del livello critico di 1,5-2,0 g/litro per l'emostasi normale. Il concentrato di fibrinogeno viene preparato dal plasma umano riunito utilizzando la procedura di Cohn in polvere liofilizzata a temperatura ambiente, che può essere ricostituita rapidamente con 50 ml di acqua sterile, consentendo una rapida somministrazione di una concentrazione nota di fibrinogeno a basso volume senza ritardi per lo scongelamento o le prove crociate. Contrariamente a FFP e crioprecipitato, le fasi di inattivazione virale mediante esposizione a solvente/detergente o pastorizzazione sono di routine incluse nel processo di produzione in modo da ridurre al minimo il rischio di trasmissione virale.

Diversi studi prospettici hanno mostrato che il fibrinogeno concentrato riduce il sanguinamento perioperatorio e la necessità di trasfusioni in pazienti senza deficit congenito. Quando il fibrinogeno è stato confrontato con il placebo in pazienti chirurgici sanguinanti che hanno sviluppato una coagulopatia dopo la rianimazione con amido idrossietilico, la stabilità massima del coagulo (MCF) misurata mediante tromboelastografia (TEG) ha continuato a ridursi nel braccio placebo, ma è aumentata quando è stato somministrato il concentrato di fibrinogeno. Solo il 20% dei pazienti trattati con fibrinogeno ha richiesto la trasfusione di globuli rossi rispetto all'80% nel gruppo placebo.

Una revisione sistematica di 91 studi ha riportato gli esiti (perdita di sangue, necessità di trasfusione, durata della degenza, sopravvivenza e concentrazione di fibrinogeno plasmatico) della somministrazione di FFP o concentrato di fibrinogeno a pazienti in un contesto perioperatorio o con trauma massiccio e ha concluso che l'uso del concentrato di fibrinogeno era associato a risultati migliori mentre non era presente evidenza con il FFP. In un'altra analisi retrospettiva di pazienti traumatizzati che confrontavano la sola somministrazione di FFP con la somministrazione di concentrato di fibrinogeno e/o PCC (complesso protrombinico concentrato) sotto la guida del ROTEM, è emerso che la trasfusione di globuli rossi allogenici è stata evitata nel 29% dei pazienti nel gruppo fibrinogeno-PCC (n=80) rispetto solo al 3% nel gruppo FFP (n=601).

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

Una metanalisi di 6 RCT su 248 pazienti sottoposti a chirurgia elettiva ha rilevato che l'uso del concentrato di fibrinogeno ha portato a una riduzione della trasfusione di sangue senza un aumento degli eventi trombotici o della mortalità. Il concentrato di fibrinogeno sembra essere un'alternativa più efficace e sicura del FFP nel ridurre la necessità di trasfusioni di sangue allogene nei pazienti sanguinanti. Nonostante la mancanza di studi clinici in chirurgia d'urgenza, le recenti linee guida europee raccomandano la somministrazione di fibrinogeno concentrato in caso di sanguinamento significativo in cui sono state dimostrate o sospettate basse concentrazioni di fibrinogeno.

### **Concentrati di complesso protrombinico (PCC)**

I PCC sono prodotti dal surnatante crioprecipitato da grandi pool di plasma dopo la rimozione dell'antitrombina e del fattore XI. Vengono prodotti concentrati a tre fattori (fattori II, IX e X) o a quattro fattori (fattori II, VII, IX e X), con una concentrazione complessiva del fattore di coagulazione finale circa 25 volte superiore a quella del plasma normale. Il PCC è autorizzato per l'antagonismo urgente della terapia con antagonisti della vitamina K. Nei pazienti in terapia concomitante con warfarin con emorragie maggiori, è possibile utilizzare PCC o FFP per antagonizzare rapidamente l'anticoagulazione. È stato dimostrato che il PCC non è inferiore al plasma quando viene utilizzato per antagonizzare il warfarin. Leissant e colleghi hanno esaminato 14 studi e hanno riscontrato che PCC a 4 F è più efficace nel correggere l'INR rispetto a FFP quando è necessaria un antagonismo urgente del warfarin. Diversi studi retrospettivi hanno anche dimostrato l'efficacia del PCC a 4F nell'attenuare il sanguinamento non indotto dalla terapia con warfarin. Holland e colleghi hanno studiato l'efficacia del PCC a 3F nel correggere l'INR con livelli sovra terapeutici in pazienti che ricevevano warfarin e hanno rilevato che era necessaria una FFP supplementare per correggere completamente l'effetto anticoagulante del warfarin, probabilmente a causa della mancanza di FVII nella preparazione. Inoltre, il danno polmonare acuto correlato alla trasfusione è stato una preoccupazione per l'uso di FFP. Pertanto, il volume molto più piccolo di PCC necessario per ottenere l'effetto clinico desiderabile lo ha reso una buona alternativa alla FFP. *Il PCC è attualmente il trattamento di prima linea per la rapida antagonizzazione della terapia anticoagulante in caso di emorragie potenzialmente letali, mentre la sua efficacia e, in particolare, la sicurezza nei pazienti che non assumono antagonisti della vitamina K devono essere confermate.*

### **Fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa)**

Il fattore VII (FVII) reagisce con il fattore tissutale sulla superficie delle cellule endoteliali in risposta al danno vascolare, e innesca la formazione di polimeri di fibrina e l'attivazione delle piastrine. Diversi studi clinici hanno dimostrato che l'rFVIIa può ridurre la trasfusione di globuli rossi nel sanguinamento chirurgico e nell'ambito del trauma. Nella chirurgia dell'aneurisma dell'aorta addominale, uno studio osservazionale ha riportato una riduzione della mortalità nel sanguinamento critico quando il sanguinamento è stato interrotto o attenuato dall'uso di rFVIIa, rispetto ai pazienti a cui non è stato somministrato rFVIIa. Lo studio CONTROL ha valutato l'effetto di rFVIIa sulla mortalità nei pazienti con traumi maggiori, che continuavano a

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

sanguinare nonostante la terapia di controllo del danno e la gestione operativa. A causa di un'inaspettata bassa mortalità, lo studio è stato terminato con 573 pazienti (su 1.502 pianificati). La somministrazione di rFVIIa è stata associata a un consumo ridotto di emoderivati rispetto al placebo.

Il rischio tromboembolico è una preoccupazione con l'uso di rFVIIa ed è stato valutato in uno studio randomizzato, controllato con placebo sull'uso off-label di rFVIIa. Gli eventi tromboembolici arteriosi erano più elevati tra coloro che avevano ricevuto rFVIIa (5,5% vs 3,2%,  $P=0,003$ ) e le percentuali erano particolarmente elevate tra i pazienti di età >75 anni (10,8% vs 4,1%,  $P=0,02$ ). È interessante notare che non vi era alcuna differenza nei tassi di eventi tromboembolici venosi.

Una revisione Cochrane sull'uso di rFVIIa in pazienti senza trombofilia o deficit del fattore della coagulazione ha rilevato che, quando somministrato come profilassi, rispetto al placebo, non vi era alcun beneficio in termini di mortalità (RR 1,04; IC 95% 0,55-1,97) ma una tendenza in favore di rFVIIa nel ridurre il numero di pazienti sottoposti a trasfusione di globuli rossi (RR 0,85; IC 95% 0,72–1,01). L'uso di rFVIIa dovrebbe, quindi, essere considerato solo per emorragie che non possono essere fermate con modalità chirurgiche o radiologiche interventistiche convenzionali, quando la terapia coagulativa fallisce.

### Antifibrinolitici

La fibrinolisi è un processo in cui il plasminogeno rimuove il deposito di fibrina in eccesso nel sito della lesione vascolare, che agisce per migliorare la localizzazione del coagulo di fibrina e favorire la guarigione della ferita. L'iperfibrinolisi può essere significativa nella coagulopatia acuta. Gli agenti antifibrinolitici includono acido tranexamico, aprotinina e acido  $\epsilon$ -aminocaproico.

L'aprotinina è un inibitore della serina proteasi non specifico. In uno studio osservazionale e in un RCT, è stato dimostrato che l'aprotinina è associata a un rischio più elevato di eventi renali, cardiovascolari e cerebrovascolari rispetto all'acido tranexamico e all'acido  $\epsilon$ -aminocaproico nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica. Lo studio BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) ha randomizzato pazienti cardiaci ad alto rischio per ricevere profilassi aprotinina, acido  $\epsilon$ -aminocaproico o acido tranexamico. La mortalità è aumentata nei pazienti che hanno ricevuto aprotinina rispetto agli altri due antifibrinolitici (RR 1,53, IC 95% 1,06–2,22). *L'aprotinina è stata ritirata dal mercato nel 2008.*

L'acido tranexamico e l'acido  $\epsilon$ -aminocaproico sono analoghi sintetici della lisina e agiscono bloccando reversibilmente i siti di legame della lisina del plasminogeno, impedendone così l'attivazione alla plasmina. L'uso di alte dosi di acido tranexamico, tuttavia, è associato ad un aumentato rischio di convulsioni postoperatorie. Si propone che ciò sia il risultato della sua azione antagonista competitiva sul recettore inibitorio della glicina. Nello studio Clinical Randomization of Antifibrinolytics in Significant Haemorrhage 2 (CRASH-2), l'uso precoce dell'acido tranexamico, rispetto al placebo, ha determinato una riduzione della mortalità per tutte le cause a 28 giorni (14,5% vs 16%) e dei decessi correlati a sanguinamento (4,9% vs

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

5,7%). Gli eventi occlusivi vascolari non differivano significativamente tra i due gruppi. In una revisione Cochrane basata in gran parte sui dati dello studio CRASH 2 e sui pazienti traumatizzati, l'uso di acido tranexamico ha ridotto la possibilità di ricevere una trasfusione di sangue del 30%. L'acido tranexamico riduce la mortalità per emorragia e la necessità di trasfusioni con poca evidenza di effetti avversi. Dovrebbe essere somministrato alla dose di 20–25 mg/kg nella gestione del sanguinamento perioperatorio maggiore.

### **Ruolo del test della coagulazione presso il punto di cura**

I tradizionali test di coagulazione come PT, INR e aPTT forniscono una misura quantitativa dei fattori di coagulazione del plasma, monitorano il primo 4% della produzione di trombina e la fase di inizio della cascata coagulativa. Questi test non riflettono la complessa interazione dei componenti emostatici in vivo e sono scarsi predittori di sanguinamento. Inoltre, i risultati dei test di laboratorio, in media, impiegano 30-60 minuti per essere disponibili, che è un tempo troppo lungo per supportare il processo decisionale clinico durante la chirurgia vascolare nel sanguinamento acuto e importante. L'attivazione dei fattori di coagulazione e della funzione piastrinica è sensibile alla temperatura; tuttavia, la maggior parte dei test di laboratorio viene eseguita in un ambiente artificiale di 37°C invece della temperatura corporea effettiva del paziente. Queste limitazioni rendono i test di coagulazione convenzionali insensibili al tempo, con bassi valori predittivi di sanguinamento, e ne limitano l'utilità nella gestione intraoperatoria del sanguinamento. In quanto tali, gli strumenti diagnostici point-of-care (POCT) hanno guadagnato un crescente interesse come alternative più promettenti.

I metodi viscoelastici sono tra i tanti POCT che sono stati sviluppati per fornire una rapida valutazione dello stato della coagulazione. Johansson e collaboratori hanno riportato uno studio (n=832) che ha implementato un regime di terapia emostatica precoce guidato dal tromboelastogramma (TEG) e ha rilevato un miglioramento dei risultati. Uno studio retrospettivo su 3.865 pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare, ha dimostrato che l'uso combinato di tromboelastometria e coagulometria portatile per guidare la trasfusione intraoperatoria ha comportato una riduzione dell'uso di emoderivati e degli eventi tromboembolici, ma non la mortalità. Inoltre, i parametri misurati dai test viscoelastici hanno dimostrato di essere buoni predittori della necessità di trasfusioni massive, incidenza di eventi tromboembolici e mortalità nei pazienti chirurgici e traumatizzati.

Due prodotti a base viscoelastica disponibili in commercio dominano il mercato, TEG 5000 (Haemonetics Corporation, Braintree, MA) e ROTEM (TEM International GmbH, Monaco, Germania). Entrambi i dispositivi sono costituiti da uno spillo sospeso in una tazza di sangue intero autoctono. Poiché il perno e la coppa ruotano l'uno rispetto all'altro in movimenti controllati, ripetitivi e a bassa velocità, la formazione e l'eventuale dissoluzione del coagulo vengono catturate come variazioni in coppia che vengono trasdotte e visualizzate graficamente. Entrambi i dispositivi forniscono test di coagulazione del sangue intero che valutano diversi aspetti dello stato emostatico, tra cui la funzione piastrinica, il fibrinogeno e la fibrinolisi. Sebbene i principi meccanici alla base dei due dispositivi siano simili, il diverso hardware e attivatori utilizzati hanno determinato valori di output e intervalli di riferimento

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

diversi che non sono intercambiabili. I principi e gli intervalli di riferimento di entrambi i dispositivi sono stati ampiamente rivisti. Un'ampia letteratura ha dimostrato l'efficacia di TEG® 5000 e ROTEM nel guidare la terapia trasfusionale, portando a una riduzione della necessità e dei volumi di sangue e trasfusione di plasma.

Nonostante la popolarità dei POCT a base viscoelastica, la loro utilità è stata messa in dubbio. Una recente revisione sistematica ha riscontrato evidenze insufficienti per supportare l'accuratezza diagnostica della tromboelastometria e, quindi, non è stata in grado di offrire consigli sul suo utilizzo come misura globale della funzione emostatica nei pazienti traumatizzati. Un'altra revisione sistematica ha concluso che il POCT viscoelastico predice la necessità per trasfusione di emoderivati ma non altera la mortalità o altri esiti importanti nei pazienti traumatizzati. Sono state descritte anche molte altre limitazioni, inclusa l'incapacità del TEG di discriminare tra coagulopatia diluitiva e coagulopatia secondaria a trombocitopenia, la mancanza di sensibilità per rilevare e monitorare la disfunzione piastrinica a causa dei farmaci antiplastrinici, e la necessità di personale addestrato per garantire la qualità delle prestazioni del test.

L'evidenza sulla trasfusione guidata da POCT è in gran parte derivata da traumi o interventi chirurgici cardiaci. L'ultima edizione delle "Linee guida europee sulla gestione del sanguinamento maggiore e della coagulopatia in seguito a trauma" ha raccomandato l'istituzione di un monitoraggio precoce e ripetuto della coagulazione nella gestione della coagulopatia indotta da trauma (TIC), utilizzando esami di laboratorio convenzionali o metodi viscoelastici.

Al contrario, la dichiarazione di consenso sulla trasfusione viscoelastica guidata basata su POCT che è stata pubblicata nel 2015 ha spinto i medici a prendere in considerazione i "vantaggi pratici" quando si decide la modalità del test di coagulazione durante la gestione del sanguinamento. I vantaggi pratici includono risultati rapidi per guidare le decisioni cliniche, un vantaggio logistico con meno viaggi in laboratorio, efficienza del trattamento ottenendo informazioni cruciali su fibrinogeno e fibrinolisi e risparmio sui costi evitando la trasfusione.

### **Conclusione**

Sebbene sia stata migliorata la comprensione della gestione dell'emorragia perioperatoria attraverso la ricerca clinica e di laboratorio, la mortalità rimane il singolo fattore prognostico avverso più importante e continua a rappresentare una sfida importante. È probabile che la gestione ottimale dell'emorragia perioperatoria si evolva in monitoraggio in tempo reale e protocolli trasfusionali mirati, soprattutto per quanto riguarda la terapia.

*Da: British Journal of Anaesthesia, 117 (S2): ii85–ii94 (2016)*