

ANEMIA ŞI TRANSFUZIA DE ERITROCITE LA PACIENŢII CRITICI

Tatiana Tăzlăvan – conf. univ., dr. şt. med.,

Catedra de anesteziologie şi reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”,

IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

tel. 069998828, ttazlavan@gmail.com

Rezumat

În articol se descrie etiologia anemiei la bolnavii din unităţile de terapie intensivă şi impactul ei asupra morbidităţii şi mortalităţii bolnavilor critici. Tradiţional anemia se tratează prin efectuarea transfuziilor de masă eritrocitară care nu sunt lipsite de riscuri. Autorul prezintă dovezi în favoarea practicării unei strategii restrictive de transfuzie a concentratului eritrocitar. O alternativă pentru transfuzia de eritrocite alogene ar fi utilizarea substituenţilor sanguini (perfluorocarburile şi substituenţi pe bază de hemoglobină).

Cuvinte-cheie: anemie, transfuzie, bolnavi critici, substitueţi sanguini

Summary. Anemia and red blood cell transfusion in critically ill patients

The article deals with etiology of anemia in intensive care unit patients and critically ill patients. Traditionally anemia is treated with red blood cell transfusions but they are not without risks. The author provides strong evidence to follow a restrictive strategy of transfusion. Blood substitutes (perfluorocarbon emulsions and hemoglobin-based products) may be used as an alternative to allogeneic blood transfusions.

Key words: anemia, transfusion, critically ill patients, blood substitutes

Резюме. Анемия и переливание эритроцитарной массы больным в критическом состоянии

В статье обсуждается этиология анемии у больных в критических состояниях, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, а также ее влияние на развитие различных осложнений и смертность больных. Традиционно анемия лечится переливанием эритроцитарной массы, однако трансфузии эритроцитарной массы могут сопровождаться различными осложнениями. Автор приводит весомые доказательства в пользу придерживания рестриктивной стратегии назначения эритроцитарной массы. Альтернативой переливания крови может служить применение кровезаменителей (перфторуглеводороды и заменители на основе модифицированного гемоглобина).

Ключевые слова: анемия, трансфузия, больные в критическом состоянии, кровезаменители

Anemia este frecventă la pacienţii critici din unităţile de terapie intensivă. În prima zi de internare în unităţile de terapie intensivă prezintă anemie peste 60% bolnavi [5], în ziua a 3-a de la in-

ternare – 90% bolnavi [7], iar în ziua a 8-a – 97% bolnavi [20].

Etiologia anemiei la bolnavii critici este multifactorială: hemodiluţia, hemoragiile (manifeste, oculte),

flebotomiile, reducerea sintezei de eritrocite (deficit de fier, vitamina B₁₂, acid folic, scăderea producției de eritropoietină endogenă, rezistența la eritropoietina endogenă), scăderea duratei de viață a eritrocitelor [6, 10, 11, 19].

Anemia reprezintă un factor de risc pentru evoluția postoperatorie a bolnavului chirurgical dar și pentru bolnavii critici din unitățile de terapie intensivă.

Carson J.L. într-un studiu efectuat pe pacienți chirurgicali a demonstrat că mortalitatea a fost proporțională cu severitatea anemiei, iar pacienții anemici cardiovasculari au avut o mortalitate de 3-4 ori mai mare [1].

Rezultatele obținute de către Wu W.C. [23] pe 310311 pacienți supuși intervențiilor chirurgicale noncardiace au relevat o creștere a morbidității și mortalității la 30 de zile la bolnavii cu hematocritul scăzut preoperator.

Creșterea mortalității și o evoluție nefavorabilă în perioada postoperatorie (creșterea ratei accidentelor vasculare, leziunii renale acute) a fost demonstrată și de către Karkouti K. [12] într-un studiu multicentric de cohortă efectuat pe un număr mare de pacienți anemici supuși intervențiilor chirurgicale cardiace.

Anemia are un impact negativ și asupra evoluției bolnavilor critici din unitățile de terapie intensivă, spre exemplu se reduce rata de succes a desprinderii de ventilator [13], crește riscul de infarct miocardic [21] și al mortalității [2,16].

În concluzie, anemia este asociată cu creșterea morbidității și mortalității și necesită corectare.

Tradițional anemia se tratează prin efectuarea transfuziilor scopul fiind creșterea livrării O₂ către țesuturi (DO₂) care este determinată de debitul cardiac (DC) și conținutul în oxigen al sângelui arterial (CaO₂): $DO_2 = DC \times CaO_2$. Oxigenul este transportat de către sângele arterial fixat pe hemoglobină (98%) și dizolvat în plasmă. Conținutul în oxigen al sângelui arterial depinde atât de concentrația hemoglobinei (Hb) și gradul saturării acesteia (SaO₂), cât și de presiunea parțială a oxigenului din sângele arterial: $CaO_2 = [(Hb \times SaO_2 \times 1,34) + (PaO_2 \times 0,003)]$.

Hemotransfuziile însă pot fi însoțite de multiple reacții adverse: reacții hemolitice și febrile nonhemolitice, reacții alergice, leziune pulmonară acută legată de transfuzie, supraîncărcare circulatorie, complicații metabolice, hemoliză non-imună, contaminare bacteriană, imunosupresie, boală grefă contra gazdă, purpură posttransfuzională, supraîncărcare cu fier, transmiterea de boli infecțioase.

Primul studiu multicentric, prospectiv care a studiat impactul transfuziei a fost trialul canadian Transfusion Requirements in Critical Care [9]. În acest studiu s-a comparat strategia "restrictivă" (ni-

velul prag al hemoglobinei sub 70 g/l pentru a iniția transfuzia cu scopul atingerii unor valori țintă ale hemoglobinei cuprinse între 70 și 90 g/l) cu strategia "liberală" (concentrația hemoglobinei în calitate de trigger transfuzional sub 10 g/l cu scopul atingerii unor valori țintă ale hemoglobinei cuprinse între 100 și 120 g/l) de transfuzie. Rezultatele studiului susțin că mortalitatea la 30 de zile este similară în ambele loturi (18,7% și 23,3%), însă rata mortalității a fost semnificativ mai mică în lotul bolnavilor cu strategie restrictivă de transfuzie cu un scor APACHE sub 20 (8,7% în lotul bolnavilor cu strategie restrictivă comparativ cu 16,1% în lotul bolnavilor cu strategie liberală de transfuzie). Rata mortalității a fost semnificativ mai mică în lotul bolnavilor cu strategie restrictivă cu o vârstă mai mică de 55 ani (5,7% comparativ cu 13,0%). Autorii recomandă transfuzia de concentrat eritrocitar bolnavilor critici cu un nivel de hemoglobină sub 70 g/l.

Creșterea mortalității în lotul pacienților care au primit transfuzii a fost demonstrată și într-un alt studiu prospectiv de cohortă (CRIT) efectuat pe un număr mare de subiecți din 284 unități de terapie intensivă din SUA. Cercetătorii au relevat că numărul de transfuzii se asociază cu creșterea ratei complicațiilor și duratei de spitalizare [5].

O echipă de cercetători [14] a analizat rezultatele a 45 studii clinice pe 272596 pacienți în care s-a determinat relația dintre transfuzia de eritrocite și mortalitate, infecții, insuficiență multiplă de organ, detresa respiratorie acută. 42 de studii au indicat că riscul depășește beneficiul transfuziei. Transfuzia de eritrocite reprezintă un factor de risc independent de predicție a mortalității (17 din 18 studii) și apariției infecțiilor (toate din cele 22 studii investigate). În plus, transfuzia de eritrocite s-a asociat cu creșterea riscului de apariție a insuficienței multiple de organ și detresei respiratorii acute.

În 2010 au fost publicate rezultatele unui studiu clinic prospectiv randomizat (Transfusion Requirements After Cardiac Surgery) desfășurat pe 502 bolnavi supuși intervențiilor chirurgicale cardiace care au fost repartizați aleatoriu în grupul cu strategie liberală (menținerea hematocritului $\geq 30\%$) și restrictivă (menținerea hematocritului $\geq 24\%$) de transfuzie. Rezultatele au demonstrat că mortalitatea la 30 de zile a fost similară în ambele grupuri de bolnavi (10% în grupul cu strategie liberală și 11% în lotul cu strategie restrictivă). Independent de strategia de transfuzie, numărul de unități de concentrat eritrocitar transfuzat a fost un factor de risc independent pentru apariția complicațiilor și deces [8].

Rezultatele acestui studiu sunt susținute de datele dintr-un studiu randomizat multicentric des-

făşurat în 47 clinici din SUA şi Canada în care au fost incluşi 2016 bolnavi cu fractură de col femural cu maladii cardiovasculare sau factori de risc cardiovascular cu nivelul hemoglobinei sub 80 g/l [3]. Bolnavii au fost repartizaţi aleatoriu în grupul cu strategie liberală (efectuarea hemotransfuziei la un nivel prag a hemoglobinei de 100 g/l) şi restrictivă (efectuarea hemotransfuziei în prezenţa semnelor clinice ale anemiei sau la decizia medicului la un nivel prag al hemoglobinei de sub 80 g/l). S-a urmărit mortalitatea şi capacitatea de a se deplasa fără vreun ajutor la 60 de zile.

Rezultatele au pus în evidenţă lipsa diferenţelor semnificative în ceea ce priveşte atât mortalitatea (5,2% în grupul cu strategie liberală de transfuzie şi 4,3% în grupul cu strategie restrictivă de transfuzie), cât şi capacitatea de a merge (34,7% în grupul cu strategie liberală de transfuzie şi 35,2% în grupul cu strategie restrictivă de transfuzie).

Practicarea unei strategii restrictive de transfuzie ameliorează rezultatele (scade mortalitatea, rata efectelor adverse) şi la bolnavii cu hemoragie digestivă superioară [22].

Principala concluzie a acestor studii este aceea că transfuzia de eritrocite reprezintă un factor de risc şi este necesară limitarea transfuziei de eritrocite.

În practica clinică criteriile de evaluare a necesităţii de transfuzie sunt determinarea concentraţiei hemoglobinei şi a hematocritului. În prezent, la bolnavii critici fără hemoragii şi la cei cu maladii cardiace cronice se recomandă instituirea transfuziei de masă eritrocitară la un nivel de hemoglobină sub 70 g/l pentru a menţine nivelul hemoglobinei la valorile de 70-90 g/l. La bolnavii critici cu sindrom coronarian acut şi bolnavii critici în stare de şoc septic în primele 6 ore de la debut se recomandă în calitate de trigger transfuzional valorile hemoglobinei de 80 şi 90 g/l respectiv pentru a menţine concentraţia hemoglobinei peste 80-90 g/l la bolnavii cu sindrom coronarian acut şi 90-100 g/l la bolnavii cu şoc septic [17].

O altă abordare acceptată este depistarea unei perfuzii şi oxigenări neadecvate (saturaţia sângelui venos amestecat, creşterea concentraţiei lactatului, subdenivelarea segmentului ST), care ar trebui să-l înlocuiască pe cel reprezentat de valorile hemoglobinei [18].

O alternativă pentru transfuzia de eritrocite alogene ar fi utilizarea substituenţilor sanguini. Substituentul sanguin ideal ar trebui să fie disponibil, să poată transporta oxigenul şi bioxidul de carbon la fel de eficient ca şi hemoglobina, să fie compatibil cu toate grupele sanguine, să aibă efecte secundare minime, durată lungă de acţiune, termen de valabilitate mare,

costuri scăzute, să fie stabil la depozitare şi lipsit de pericolul de transmitere a bolilor infecţioase.

În prezent există substituenţi sanguini sintetici, non-hemoglobinici (perfluorocarburile) şi substituenţi pe bază de hemoglobină extrasă din sânge uman sau bovin sau sintetizată prin inginerie genetică [4].

Perfluorocarburile sunt foarte eficiente în transportarea oxigenului – pot transporta de 50 ori mai mult oxigen decât plasmă. În tabelul nr. 1 sunt prezentaţi substituenţii sanguini non-hemoglobinici.

Tabelul 1

Substituenţi sanguini non-hemoglobinici

Produs	Țara	Particularități
Fluosol	Japonia	Capacitate redusă de transport a oxigenului, durată scurtă de păstrare, efecte secundare multiple. Retras din producere.
Oxygent	SUA	Aprobat pentru utilizare în faza a III-a a studiilor în SUA și Europa. În intervențiile chirurgicale cardiace crește riscul de accident vascular cerebral. Studiile clinice stopate.
Perftoran	Rusia	Aprobat pentru utilizare clinică în 1996 în Rusia, apoi în Mexic în 2005.
Oxycyte	SUA	Aprobat pentru utilizare în faza a II a studiilor clinice în Elveția și Israel la pacienții cu traumatism cranio-cerebral.

Substituenţi sanguini pe bază de hemoglobină. Hemoglobina liberă fiind administrată intravenos are afinitate crescută pentru oxigen şi deaceia eliberarea de oxigen la nivel tisular este scăzută, are o durată scurtă de acţiune, efecte nefrotoxice şi vasoactive. În scopul depăşirii acestor neajunsuri s-a încercat modificarea chimică a moleculelor de hemoglobină şi anume: realizarea legăturilor încrucişate între catenele alfa şi beta a globinei – (HemAssist, Optro), polimerizarea moleculelor de hemoglobină (PolyHeme, Hemopure, HemoLink), conjugarea tetramerilor de hemoglobină cu polietilenglicol (Hemospan, Dextran-Hemoglobin).

Siguranţa substituenţilor sanguini pe bază de hemoglobină a fost obiectivul analizei a 16 studii clinice efectuate de către Natanson C. [15] în care s-a urmărit rata mortalităţii şi a infarctului miocardic. Rezultatele studiului au pus în evidenţă că substituenţii sanguini artificiali sunt responsabili de creşterea semnificativă a riscului de deces (în lotul pacienţilor care au primit transfuzii cu substituenţi sanguini au decedat 164, iar în grupul de control – 123) şi a riscului de infarct miocardic (59 pacienţi cărora li s-a transfuzat substituenţi sanguini în comparaţie cu 16

din grupul pacienților cărora li s-a transfuzat concentrat eritrocitar).

În prezent cercetările în domeniul creării unui sânge artificial “ideal” continuă, iar savanții testează tehnici noi: conjugarea hemoglobinei cu superoxid-dismutază, glutatation, catalază, încapsularea hemoglobinei în nanocapsule, conversia enzimatică a sângelui de grupa A, B sau AB în sânge universal de grupa O, utilizarea celulelor stem.

Bibliografie

1. Carson J.L., Duff A., Poses R.M., et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet*. 1996;348:1055-60.
2. Carson J.L., Noveck H., Berlin J.A., et al. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002;42:812-18.
3. Carson J.L., Terrin M.L., Noveck H., et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365:2453-62.
4. J.-Y. Chen, Scerbo M., Kramer G. A Review of Blood Substitutes: examining the history, clinical trial results, and ethics of hemoglobin-based oxygen carrier. *Clinics*. 2009; 64(8): 803-13.
5. Corwin H.L., Gettinger A., Pearl R.G., et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit. Care Med.* 2004;32(1):39-52.
6. Corwin H.L., Parsonnet K.C., Gettinger A. RBC transfusion in the ICU: is there a reason? *Chest*. 1995;108(3):767-71.
7. Gattinoni L., Chiumello D. Anemia in the intensive care unit: how big is the problem? *Transfus. Altern. Transfus. Med.* 2002; 4(4):118-20.
8. Hajjar L.A., Vincent J.L., Galas F.R., et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*, 2010; 304(14):1559-67.
9. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:409-17.
10. Heming N., Montravers P., Lasocki S. Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. *Crit. Care*. 2011; 15:210.
11. Hobisch-Hagen P., Wiedermann F., Mayr A., et al. Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. *Crit. Care Med.* 2001; 29:743-47.
12. Karkouti K., Wijeyesundera D.N., Beattie W.S. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008;117(4):478-84.
13. Khamiees M., Raju P., DeGirolamo A., et al. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest* 2001;120:1262-70.
14. Marik P.E., Corwin H.L. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit. Care Med.*, 2008; 36(9):2667-74.
15. Natanson C., Kern S.J., Lurie P., et al. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;299(19):2304-12.
16. Rasmussen L., Christensen S., Lenler-Petersen P., et al. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. *Clin. Epidemiol.* 2010;3:1-5.
17. Retter A., Wyncoll D., Pearse R. et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br. J. Haem.*, 2013; 160:445-64.
18. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345:1368-77.
19. Rodriguez R.M., Corwin H.L., Gettinger A., et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J. Crit. Care*. 2001, 16:36-41.
20. Thomas J., Jensen L., Nahirniak S. et al. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: a prospective cohort review. *Heart Lung*. 2010;39(3):217-25.
21. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2007;28:2525-38.
22. Villanueva C., Colomo A., Bosch A., et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2013;368:11-21.
23. Wu W.C., Schifftner T.L., Henderson W.G. et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007;297(22):2481-8.