



# Turbe della coagulazione nel trauma severo: il ruolo del chirurgo nella prevenzione



Ann. Ital. Chir., LXXV, 3, 2004

**S. Miniello, M. Testini, M.G. Balzanelli\*, G. Cristallo**

Università degli Studi di Bari (Italia)  
Dipartimento per le Applicazioni in Chirurgia delle Tecnologie Innovative (D.A.C.T.I.)  
Sezione di Chirurgia Generale e Vascolare e Oncologia Clinica  
Direttore: Prof. G.M. Bonomo  
Cattedra di Chirurgia d'Urgenza e di Pronto Soccorso  
Titolare: Prof. S. Miniello  
\*Dirigente Medico C.O. 118 - Taranto

Il trauma severo è responsabile di un coinvolgimento sistemico delle funzioni dell'organismo, tanto da far ritenere che si debba più opportunamente considerarlo come "malattia trauma". Quest'ultima ingenera nel paziente una condizione critica che lo rende più fragile e suscettibile di complicanze anch'esse sistemiche.

Tra le complicanze sistemiche della malattia trauma un ruolo tutt'altro che marginale è svolto dalle turbe della coagulazione, vuoi indotte dal trauma stesso, vuoi talvolta iatrogene in quanto ingenerate da provvedimenti terapeutici non adeguati. Una volta che si siano instaurate alterazioni della coagulazione, il paziente dovrà essere affidato alle cure dello specialista della coagulazione che opererà nel contesto di un'assistenza multidisciplinare, da garantire al traumatizzato preferibilmente in centri dedicati.

Il ruolo del chirurgo nell'ambito delle coagulopatie post-traumatiche consiste nel:

- riconoscere le condizioni che possono condurre ad alterazioni della coagulazione;
- evitare provvedimenti terapeutici che possono indurre squilibri dei meccanismi coagulativi;
- mettere in atto presidi terapeutici finalizzati alla prevenzione delle turbe della coagulazione.

Si comprende in tal modo quanto sia impegnativo il ruolo del chirurgo nel contrastare l'insorgenza o nel contenere l'entità delle coagulopatie post-traumatiche, al fine di non rendere ulteriormente critica la condizione di un paziente già di per se stesso molto vulnerabile.

## Abstract

### COAGULATION DISORDERS FOLLOWING SEVERE TRAUMA: SURGEON'S ROLE IN PREVENTION

*Introduction: Severe trauma must be considered a "systemic disease" that could lead to severe systemic complications.*

*Physiopathologic implications: Coagulation disorders are present in most trauma patients as hemorrhagic disorder, thrombosis, or like in DIC, with both coexistent phenomenon.*

*Trauma determine the activations of intrinsic and extrinsic coagulation pathways, and of platelets.*

*Intrinsic pathway activation induce a pro-coagulant function and the activation of fibrinolytic system. Both system activation explain low incidence of deep venous thrombosis.*

*Post-traumatic activation of extrinsic coagulation lead to thrombin and fibrin production.*

*In trauma patients platelets activation is related to endothelial damage, exposition of collagen, interaction with PAF and presence of microorganisms.*

*Post-traumatic DIC is characterized by procoagulant factors activation, with intravascular deposit of fibrin and thrombosis, and by hemorrhagic disorders due to consumption of platelet and procoagulant factors.*

*Lower levels of antithrombin III, in trauma patients, are strictly related to severity of damage and shock.*

*Coagulation disorders related to sepsis, that often complicate trauma, are added to those determined by trauma, with a negative synergic effect.*

*Medical treatment with massive infusion of colloid and crystalloid solution, and fluid, and massive transfusion of plasma and red blood cells can determine dilutional thrombocytopenia, reduced activity of coagulation factors and reduced haemostatic activity of RBC due to excessive haemodilution - Hct <20% -.*

*Prevention strategy: To avoid post-traumatic coagulation disorders is important to prevent sepsis, thrombocytopenia and reduced activity of coagulation factors and of RBC, as well as prevent and immediately treat shock.*

*The early use of high dose antithrombin concentrate, is important to prevent DIC and MOFS, and administer subcutaneous or intravenous heparin, in absence of hemorrhagic disorders that contraindicate its use.*

**Key words:** Trauma, coagulopathy, prevention.

Le turbe della coagulazione sono presenti nella maggior parte delle vittime del trauma, in forma subclinica o manifesta (1), e si esprimono con manifestazioni emorragiche o con accidenti trombotici oppure ancora con la coesistenza di entrambi come accade nella coagulazione intravasale disseminata (DIC).

Il trauma, infatti, attiva sia la via intrinseca sia la via estrinseca della cascata coagulativa, come pure le piastrine.

L'attivazione della via intrinseca della coagulazione è indotta dalla perdita di integrità degli epiteli, dall'esposizione del collagene, dalla lacerazione dei vasi sanguigni, dall'eventuale contaminazione da microrganismi, capaci di attivare il fattore XII che per un verso svolge una funzione procoagulante e, per altro verso, attiva la fibrinolisi mediante l'attivazione del sistema chinine-callicreina. E proprio alla simultanea attivazione del sistema procoagulante e della fibrinolisi sarebbe imputabile la bassa incidenza di trombosi venosa profonda (DVT). In uno studio condotto su 141 vittime del politrauma (2) è stato evidenziato che, pur se il 96% di esse era potenzialmente suscettibile di DVT in relazione ai fattori di rischio comunemente accettati, soltanto l'1,4% ha sviluppato una DVT clinicamente manifesta.

La bassa incidenza di DVT post-traumatica è stata correlata non soltanto alla contemporanea attivazione dei sistemi coagulante e fibrinolitico, ma anche all'infusione endovenosa di colloidali e cristalloidi nella fase di soccorso preospedaliero al traumatizzato, responsabile di alterazioni della coagulazione da considerare in tale circostanza vantaggiose in quanto atte a determinare una profilassi precoce delle complicanze tromboemboliche (2). Nella realtà dei fatti, alla bassa incidenza di manifestazioni cliniche di DVT post-traumatica si contrappongono i dati della letteratura che vedono impennarsi le percentuali di DVT fino al 20-90% allorché investigata con metodiche invasive.

L'infusione precoce di colloidali e cristalloidi, per un verso invocata come già detto quale meccanismo favorevole nella prevenzione della DVT post-traumatica per le turbe iatrogene della coagulazione, costituisce per altro verso, unitamente ad altri provvedimenti terapeutici incongrui di seguito riportati, possibile causa di manifestazioni emorragiche anch'esse iatrogene.

L'infusione massiva di cristalloidi e colloidali, infatti, come pure le trasfusioni massive di globuli rossi o di plasma, sono responsabili di una trombocitopenia da diluizione che può agevolare l'insorgenza di complicanze emorragiche (3). Queste ultime possono essere inoltre favorite dal fatto che la massiva infusione di liquidi può ridurre in maniera critica anche l'attività dei fattori della coagulazione (3).

I colloidali, e in particolar modo il destrano, possono promuovere turbe della coagulazione interferendo sia con il complesso fattore VIII-Von Willebrand, sia con la formazione di fibrina; le gelatine sarebbero invece innocue non interferendo con le piastrine o con il sistema della coagulazione (3).

L'emodiluizione, inoltre, allorché di grado elevato con valori di ematocrito inferiori al 20%, comporta aumentato rischio emorragico per la ridotta attività emostatica delle emazie, essendo queste ultime deputate all'incremento numerico delle piastrine in caso di lesione endoteliale (3).

Pertanto, in caso di trasfusioni massive di globuli rossi o di plasma, come pure nell'eventualità di emodiluizione da infusione massiva di liquidi, è opportuno sottoporre il paziente ad un vigilante monitoraggio del sistema emostatico, effettuato sì con pochi esami di laboratorio ma tuttavia efficace: ematocrito, conta delle piastrine, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivata.

Il trauma, come già detto, attiva anche la via estrinseca della coagulazione e le piastrine.

L'attivazione della via estrinseca della coagulazione è indotta dal rilascio del fattore tissutale conseguentemente al danno cellulare; il fattore tissutale forma con il fattore VII un complesso attivante il fattore X che è all'origine della via finale comune, quest'ultima finalizzata alla sintesi di trombina e fibrina.

L'attivazione delle piastrine è invece conseguente alla lesione degli endoteli, all'esposizione del collagene, alla presenza di microrganismi e, soprattutto, alla loro interazione con il PAF (Platelet Activating Factor).

In caso di DIC post-traumatica è possibile il simultaneo riscontro di accidenti trombotici e di manifestazioni emorragiche. Tanto accade sia per la riduzione delle piastrine e dei fattori della coagulazione, responsabile di accidenti emorragici, sia per la contemporanea attivazione del sistema procoagulante che, attraverso il deposito intravasale di fibrina, conduce alla trombosi dei vasi di medio e piccolo calibro, cui conseguono arresto del microcircolo e insufficienza multiorgano.

È da tempo acclarata una stretta correlazione tra la severità del trauma e la gravità della DIC che a esso può conseguire. La DIC di II e III grado, infatti, insorge più frequentemente nelle vittime del trauma con lesioni gravi, profuse perdite ematiche, grave shock nel periodo acuto della malattia (4). Nel tentativo di prevenire la DIC post-traumatica, pertanto, è necessario evitare quando possibile le profuse perdite ematiche curando l'emostasi durante il primo soccorso, come pure trattare precocemente e adeguatamente la condizione di shock.

Secondo alcuni Autori (5) la DIC sembra essere meno severa nello shock traumatico che in quello settico. Tuttavia, allorché insorga nelle vittime del politrauma, la DIC è predittrice di MOFS, ARDS ed exitus (6). Nei politraumatizzati con perdite ematiche massive, pur se la stabilizzazione della pressione arteriosa è conseguita nelle prime ore di trattamento, i disordini della perfusione tissutale studiati con reovasografia perdurano tuttavia per almeno cinque giorni; i segni iniziali della DIC sono rilevabili con lo studio della coagulazione del sangue e della fibrinolisi già sei ore dopo l'evento traumatico; l'insufficienza multiorgano, inoltre, è evidente a

cominciare dalla fine del primo o dall'inizio del secondo giorno di trattamento (7).

In caso di danno cranico acuto la DIC assumerebbe significato di indicatore prognostico: punteggi di DIC da moderata a severa sono rilevabili nel 38% dei casi; i punteggi della DIC, inoltre, si mostrano inversamente correlati con il punteggio Glasgow del coma (GSC) (8). L'interrogativo inerente la reale efficacia dell'eparinizzazione precoce nella prevenzione della DIC e della MOFS a essa correlata, pur se ormai non più recente (9), non trova ancora a tutt'oggi una risposta esaustiva. L'eparinizzazione, tuttavia, è da riservare ai casi in cui le manifestazioni emorragiche in atto o l'elevato rischio emorragico non la controindichino.

Le vittime del trauma che manifestino ipotensione arteriosa durante le fasi di primo soccorso presentano ridotti livelli sierici di antitrombina III (AT III), di proteina C (PC) e di antiplasmina, come pure incremento dei D-dimeri e del complesso trombina-antitrombina (TAT) (10). Nel traumatizzato il decremento di AT III è commisurato alla severità del danno e alla presenza dello shock (11, 12, 13).

L'impiego di AT III nel politraumatizzato risulta efficace nella prevenzione delle complicanze quali DIC e MOFS purché avvenga precocemente e a dosi elevate (11). La somministrazione di AT III ha inoltre l'inevitabile vantaggio di poter essere praticata anche in pazienti a rischio emorragico.

La sepsi complica frequentemente il trauma; le turbe della coagulazione correlate alla sepsi si embricano con quelle proprie del trauma, sinergizzando negativamente.

La sepsi è caratterizzata fin dall'inizio da aumentata attività procoagulante per decremento degli inibitori della coagulazione quali antitrombina III, proteina S, proteina C, pur se la coagulopatia non sempre si manifesta clinicamente (14).

L'endotossina promuove con modalità diverse l'attivazione della coagulazione: attivazione della via estrinseca, della via intrinseca, della via finale comune, delle piastrine. L'endotossina attiva la via estrinseca della coagulazione previa attivazione in senso procoagulante degli endoteli e dei monociti circolanti (15), che esprimono conseguentemente sulla propria superficie il fattore tissutale considerato attualmente il più efficace attivatore della coagulazione. Il fattore tissutale, interagendo con il fattore VII, attiva il fattore X e la via finale comune promuovendo la DIC del microcircolo responsabile delle alterazioni microcircolatorie sistemiche e splancniche che caratterizzano l'instabilità emodinamica maldistributiva di origine settica, indotta cioè dalla sepsi e dallo shock settico (16).

L'endotossina, inoltre, attiva la via intrinseca della coagulazione sia con meccanismo d'azione diretto, sia previa attivazione della fibrinolisi (17).

L'endotossina, infine, induce il rilascio di PAF da parte delle cellule endoteliali, polimorfonucleati, linfociti, monociti e mastcellule, determinando in tal modo l'attivazione delle piastrine (18). Queste ultime, una volta attivate, espi-

mono glicoproteine di adesione alle cellule endoteliali e ai neutrofilo, con conseguente formazione di aggregati leucoplastrinici e ostruzione del microcircolo (19).

In sintonia con quanto fin qui puntualizzato, la prevenzione dei disordini della coagulazione nelle vittime del trauma non può prescindere da alcune considerazioni, pur nella consapevolezza che le continue acquisizioni scientifiche inducono a considerare la materia in continua evoluzione, piuttosto che già codificata (20):

- è necessario attuare un trattamento tempestivo ed efficace dello shock, essendo i disordini della coagulazione strettamente correlati alla sua gravità (4, 11, 12, 13);

- la prevenzione dell'infezione e della sepsi deve essere perseguita in maniera perentoria, per le severe implicazioni sulla coagulazione dello stato settico (14, 15, 16, 17, 18, 19);

- è opportuno evitare la trombocitopenia da diluizione conseguente alle massive trasfusioni di globuli rossi concentrati e di plasma, come pure alle massive infusioni di cristalloidi e colloidi (3);

- la massiva infusione dei liquidi è inoltre da evitare per la ridotta attività da diluizione dei fattori della coagulazione (3);

- è importante ricordare che il rischio emorragico può essere amplificato dall'infusione copiosa di colloidi, e di destrano in particolare, per la possibile interferenza con il complesso fattore VIII-Von Willebrand e con la formazione della fibrina; le gelatine, invece, non sembrano interferire con i processi coagulativi (3);

- è opportuno evitare l'eccessiva emodiluizione, in quanto è comprovato che con valori di ematocrito inferiori al 20% è inficiata la funzione emostatica dei globuli rossi (3). Appunto per questo, in caso di emodiluizione, è necessario un monitoraggio snello ma efficace dell'emostasi da realizzare con pochi esami di laboratorio quali l'ematocrito, la conta delle piastrine, il tempo di protrombina, il tempo di tromboplastina parziale attivata;

- la precoce eparinizzazione è indicata soltanto nei casi in cui eventuali manifestazioni emorragiche in atto o l'elevato rischio emorragico non la controindichino;

- l'impiego precoce e a dosi elevate di antitrombina III si è dimostrato efficace nella prevenzione di complicanze post-traumatiche quali la DIC e la MOFS (11);

- è necessario che il soccorso alle vittime del trauma severo sia portato con reale tempestività, non soltanto per il supporto di base e quello avanzato alle funzioni vitali, ma anche per il trattamento tempestivo delle complicanze tutte, e tra queste lo shock, come pure per una precoce terapia con AT III nel tentativo di prevenire anche le turbe della coagulazione.

## **Riassunto**

Il trauma severo, per le molteplici implicazioni immunitarie, ormonali, metaboliche, nutrizionali, psichiche, è

da considerare una "malattia sistemica" capace di ingenerare una condizione critica che espone il paziente a possibili gravi complicanze anch'esse sistemiche quali la SIRS, la MODS e la MOFS, l'ARDS, l'ipotermia e i disordini della coagulazione.

Questi ultimi sono presenti nella maggior parte delle vittime del trauma in forma subclinica o manifesta, sotto forma di accidenti emorragici o trombotici, talvolta coesistenti come nella DIC.

Il trauma, infatti, attiva sia la via intrinseca sia la via estrinseca della coagulazione, come pure le piastrine.

L'attivazione della via intrinseca attraverso l'azione del fattore XII conduce per un verso all'espressione della funzione procoagulante e, per altro verso, all'attivazione della fibrinolisi. La simultanea attivazione del sistema procoagulante e della fibrinolisi spiegherebbe la bassa incidenza di trombosi venosa profonda nelle vittime del trauma.

L'attivazione post-traumatica della via estrinseca della coagulazione conduce alla sintesi di trombina e fibrina. Il trauma, inoltre, attiva le piastrine conseguentemente alla lesione degli endoteli, all'esposizione del collagene, alla interazione col PAF, alla presenza di microorganismi.

La DIC post-traumatica è caratterizzata per un verso dall'attivazione del sistema procoagulante con deposito intravasale di fibrina e trombosi dei vasi di medio e piccolo calibro e, per altro verso, dalle manifestazioni emorragiche conseguenti alla riduzione delle piastrine e dei fattori della coagulazione.

Nelle vittime del trauma, inoltre, sono stati riscontrati ridotti livelli di AT III e il decremento è risultato commisurato alla severità del danno e alla presenza di shock. La sepsi complica frequentemente il trauma e le turbe della coagulazione a essa correlate si embricano con quelle dell'evento primario sinergizzando negativamente.

Nel traumatizzato, tuttavia, la comparsa di complicanze emorragiche può avere anche un'origine iatrogena e conseguire a:

- infusioni massive di cristalloidi e colloidali, come pure a trasfusioni massive di globuli rossi o plasma, responsabili di trombocitopenia da diluizione;
- infusioni massive di liquidi che ingenerano ridotta attività dei fattori della coagulazione;
- emodiluizione eccessiva - con Hct <20% - e conseguente ridotta attività emostatica delle emazie.

La prevenzione delle alterazioni post-traumatiche della coagulazione, pertanto, è incentrata sulla prevenzione:

- dell'infezione e della sepsi;
- della trombocitopenia e della ridotta attività dei fattori della coagulazione conseguente a massima infusione di liquidi;
- della trombocitopenia secondaria a massive trasfusioni di globuli rossi e plasma;
- della inibizione della funzione emostatica dei globuli rossi da eccessiva emodiluizione;
- dello shock; altrettanto indispensabile il suo tempestivo ed efficace trattamento.

Risultano infine opportuni:

- impiego precoce e a dosi elevate di AT III per la prevenzione di complicanze quali la DIC e la MOFS; la precoce eparinizzazione è da attuare soltanto quando eventuali manifestazioni emorragiche in atto non la controindichino;

- reale tempestività del soccorso per il trattamento precoce dello shock e per la precoce terapia con AT III.

Parole chiave: Trauma, coagulopatia, prevenzione.

## Bibliografia

- 1) Enderson B.L., Chen J.P., Robinson R., Maull K.I.: *Fibrinolysis in multisystem trauma patients*. J Trauma, 1991 Sept., 31(9):1240-1246.
- 2) Nast-Kolb D., Waydhas C., Kerim-Sade C., Jochum M., Spannagl M.: *Venous thrombosis following severe multiple trauma*. Orthopade, 1993 Apr., 22(2):110-116.
- 3) Samama C.M.: *Traumatic emergencies and haemostasis*. Cah Anesthesiol, 1995, 43(5):479-482.
- 4) Nemchenko N.S., Nasonkin O.S., Deriabin I.I., Zhambalzhav L.: *Status of the blood coagulation system in traumatic disease*. Vestn Khir, 1988 Oct., 141(10):56-60.
- 5) Bagge L., Haglund O., Wallin R., Borg T., Modig J.: *Differences in coagulation and fibrinolysis after traumatic and septic shock in man*. Scand. J Clin Lab Invest, 1989 Feb., 49(1):62-72.
- 6) Gando S., Nakanishi Y., Tede I.: *Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in post-trauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome*. Crit Care Med, 1995 Nov., 23(11):1835-1842.
- 7) Zolotokrylina E.S., Morozov N.V.: *Significance of tissue perfusion disorders and disseminated intravascular blood coagulation in the pathogenesis of post-resuscitation disease in patients with massive haemorrhage and severe multiple trauma*. Anesthesiol Reanimatol, 1995 Jul., 4:24-29.
- 8) Selladurai B.M., Vickneswaran M., Duraisamy S., Atan M.: *Coagulopathy in acute head injury - A study of its role as a prognostic indicator*. B.R. J. Neurosurg, 1997 Oct., 11(5):398-404.
- 9) Trentz O., Barthels M., Trentz O.A., Oestern H.J., Hempelmann G., Kolbow H.: *Coagulation and fibrinolysis in multiple trauma after early heparinizing*. Adv Shock Res, 1979, 2:103-110.
- 10) Penner J.A. (2°): *Disseminated intravascular coagulation in patients with multiple organ failure of non-septic origin*. Seminars in thrombosis and hemostasis, 1998, 24, 1:45-52.
- 11) Penner J.A. (1°): *Antithrombin's role in the management of trauma*. Biomedical Progress, 1998, 11:7-11.
- 12) Lampl R., Helm M., Specht A., Bock K.H., Hartel W., Seifried E.: *Blood coagulation parameters as a prognostic factors in multiple trauma*. Zentralbl Chir, 1994, 119:683-89.
- 13) Miller R.S., Weatherford D.A., Stein D., Crane M.M., Stein M.: *Antithrombin III and trauma patients: factors that determine low levels*. J Trauma, 1994., 37:442-45.
- 14) Thijs L.G., de Boer J.P., de Groot M.C.M., Hack C.E.: *Coagulation disorders in septic shock*. Intensive Care Med, 19:58, 1993.
- 15) Lyberg T.: *Cell-associated procoagulant activity*. In J. Williams: *Multiple organ dysfunction syndrome*. Springer, 1996., 46.

- 16) Hinshaw L.: *Sepsis-septic shock: participation of the microcirculation*. Crit Care Med, 1996, 24:1072-1078.
- 17) Parrillo J.: *Septic shock*. In J Parrillo: *Current therapy in Critical Care Medicine*. Mosby, 1997, 91.
- 18) Koltai M.: *Platelet activating factor in septic shock*. In W. Shoemaker: *Textbook of critical care*. Saunders, 1995, 216.
- 19) Gawaz M.: *Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome*. *Intensive Care Med*, 1997, 23:379-385
- 20) Miniello S.: *Il trauma, una malattia sistemica*. C.I.C. Ed. Internaz., 2002, 87, Roma.

*Autore corrispondente:*

Prof. Stefano MINIELLO  
Titolare Cattedra di Chirurgia d'Urgenza e di Pronto Soccorso  
Università degli Studi di Bari  
c/o Chirurgia Generale Universitaria "A. De Blasi"  
Az. Ospedaliera Policlinico  
P.za G. Cesare, 11  
70124 BARI (Italia)  
Tel.: 0039-805478856  
E-mail: stefanominiello@yahoo.it

