

# Obiettivi di un programma di chirurgia senza sangue.

## Studio comparativo (chirurgia maggiore vs chirurgia minore-media) su 51 pazienti testimoni di Geova



Ann. Ital. Chir., LXXIII, 2, 2002

**D. Proposito, R. Gramolini\*, V. Corazza,  
B. Mancini, S. Gallina, L. Montemurro,  
S. Veltri, M. Carboni**

Divisione di Chirurgia Generale A  
Dipartimento di Chirurgia Generale, Specialità Chirurgiche e  
Trapianti d'Organo "Paride Stefanini"  
Direttore: Prof. Manlio Carboni  
\*Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia -  
Centro Trasfusionale  
Università di Roma "La Sapienza"

### Introduzione

La trasfusione di sangue intero o di altri emocomponenti, quali il plasma, i concentrati eritrocitari, i leucociti e le piastrine, può essere per alcuni pazienti non desiderata e per altri totalmente inaccettabile. I motivi dell'obiezione sono numerosi, quali un'incompatibilità di tipo immunologico (gruppi rari, presenza di alloimmunizzazione), il timore di complicanze, il costo e motivi religiosi (Testimoni di Geova). Tali problematiche meritano una giusta considerazione, sia perché una corretta condotta professionale lo impone, sia perché esistono impedimenti di carattere legale alla trasfusione in assenza di un valido consenso.

Attualmente sono disponibili diverse metodiche per ridurre o evitare trasfusioni di sangue omologo. Alcune rispondono ad ottimali requisiti di sicurezza, altre invece comportano rischi specifici, che devono essere attentamente valutati e comparati pre ed intra-operatoriamente dal chirurgo, in collaborazione con l'anestesista, il trasfusionista-ematologo ed il cardiologo.

Le strategie da mettere in atto si basano sulla valutazione del fabbisogno trasfusionale per la specifica procedura chirurgica, cui il paziente è sottoposto, sulla disponibilità delle diverse tecniche e soprattutto sull'esperienza dei medici responsabili. Infatti, un Dipartimento o un Ospedale che adotti tali procedure deve possedere una struttura che esegua annualmente un numero significa-

### Abstract

*OBJECTIVES OF A BLOODLESS SURGERY PROGRAM. COMPARATIVE STUDY (MAJOR SURGERY VS MINOR-MEDIUM SURGERY) ON FIFTY-ONE JEHOVAH'S WITNESS PATIENTS*

*Aim: The purpose of this retrospective review of the charts of 51 Jehovah's Witness patients, who underwent surgery without blood transfusions, was to compare two study groups (major surgery vs minor-medium surgery).*

*Methods: We compared the following variables: age, sex, length of stay, type of surgical operation, use of intraoperative red cell salvaging devices, hemodilution, number of drainages and their stay, postoperative blood loss, complications, need of reoperation and mortality rate. Between medical variables we focused on blood production therapy and nutritional support (administration of iron, folate, erythropoietin and albumin) and blood tests (at the first day of admission; intraoperative; at the first postoperative day; at the discharge). Results: In the two study groups, we detected statistically significant differences in the following variables: total of postoperative blood loss ( $p < 0.00001$ ), complications rate ( $p = 0.0122$ ) and in Hgb values (intraoperative:  $p = 0.0197$ ; at the first postoperative day:  $p = 0.0028$ ; at the discharge:  $p = 0.0100$ ).*

*Discussion: The aims of a bloodless surgery program are: 1) minimize blood loss, reducing iatrogenic anemia and intraoperative hemorrhage loss; 2) maximize blood production by administration of erythropoietin, iron and folate; 3) maximize cardiac output by alternatives to blood transfusions, as crystalloids, colloids and blood substitutes; 4) increase oxygen content; 5) decrease metabolic rate. We focused on advantages and disadvantages of the suggested procedures. Most interesting techniques are the normovolemic hemodilution and the intraoperative red cell salvaging devices, indispensable in emergency.*

*Conclusions: A close team-work between surgeons, anesthesiologists and hematologists is determinant in a reference center that guarantees experience, organization, professionalism, respect for the patients' will and, above all, low morbidity and mortality rates, as those reported by our series.*

*Key words: Bloodless surgery, hemodilution, erythropoietin, Jehovah's Witness.*

tivo di interventi di chirurgia maggiore con il supporto di servizi specialistici, quali un reparto di terapia intensiva, laboratori ed un servizio di ematologia.

Inoltre, l'adozione di alternative alla trasfusione di emocomponenti richiede una conoscenza approfondita delle basi fisiopatologiche dell'emorragia e dell'anemia.

L'obiettivo di questo studio retrospettivo è stato esaminare 51 pazienti Testimoni di Geova, osservati presso la nostra Divisione di Chirurgia Generale dal 1994 al 2000, che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico senza utilizzare trasfusioni di sangue.

Abbiamo comparato 2 gruppi (chirurgia maggiore vs chirurgia minore-media), considerando una serie di variabili generiche, mediche e chirurgiche, per valutare se esistono differenze statisticamente significative.

In base ad una revisione accurata della letteratura, abbiamo cercato, inoltre, di delineare gli obiettivi di un programma di chirurgia senza sangue che, in sintesi, si prefiggono di:

1) Minimizzare le perdite di sangue, mediante la riduzione dell'anemia iatrogena e la diminuzione delle perdite ematiche intraoperatorie.

Queste ultime comprendono le metodiche di emodiluizione normovolemica perioperatoria, l'autoemotrasfusione o predeposito, il recupero intraoperatorio di sangue, l'anestesia con ipotensione controllata e le tecniche farmacologiche.

2) Migliorare la produzione di sangue mediante somministrazione di eritropoietina, ferro, acido folico, non sottovalutando l'apporto calorico giornaliero.

3) Migliorare la gittata cardiaca con alternative alla trasfusione di sangue, quali i cristalloidi, i colloidi ed i sostituti del sangue.

4) Aumentare il contenuto di ossigeno.

5) Diminuire il metabolismo basale.

## Materiali e metodi

Dal 17 novembre 1994 al 26 ottobre 2000 sono stati osservati 51 pazienti Testimoni di Geova presso la Divisione di Chirurgia Generale A del Dipartimento di Chirurgia Generale, Specialità Chirurgiche e Trapianti d'Organo "Paride Stefanini" (Direttore: Prof. Manlio Carboni) dell'Università di Roma "La Sapienza". La nostra casistica include 29 pazienti sottoposti a chirurgia minore o media (gruppo A), 16 pazienti sottoposti a chirurgia maggiore (gruppo B) e 6 pazienti, in cui non è stata ravvisata alcuna indicazione chirurgica, che hanno effettuato solo accertamenti diagnostici e sono stati trattati con terapia medica (gruppo C).

Nel nostro studio retrospettivo abbiamo inserito e valutato solo i pazienti del gruppo A e B, con l'obiettivo di compararli e valutare se esistono differenze statisticamente significative, escludendo i pazienti del gruppo C.

Le variabili considerate nei 45 pazienti inseriti nello studio sono state le seguenti:

- Variabili generiche: l'età, il sesso, la durata della degenza, la patologia al ricovero.
- Variabili chirurgiche: il tipo d'intervento chirurgico, l'utilizzazione del recupero intraoperatorio (i.o.) di sangue, l'emodiluizione i.o., il numero di drenaggi posizionati durante l'intervento, i giorni di permanenza dei drenaggi, l'entità delle perdite ematiche nel postoperatorio, l'insorgenza di complicanze postoperatorie, la necessità di reintervento ed il tasso di mortalità perioperatoria (entro 30 giorni) e complessiva.
- Variabili mediche: terapia medica di supporto, intendendo la somministrazione (per os, endovenosa o sottocutanea) di ferro, acido folico, eritropoietina (da 4.000 o 10.000 U) ed albumina, riportandone i dosaggi ed i giorni di terapia effettuata; gli esami ema-

Tab. I – ELENCO VARIABILI CONSIDERATE IN 45 PZ INSERITI NELLO STUDIO

<i>Variabili generiche</i>	<i>Variabili chirurgiche</i>	<i>Variabili Mediche</i>
Età	Tipo d'intervento chirurgico	Terapia medica di supporto (ferro, acido folico, eritropoietina, albumina)
Sesso	Utilizzazione recupero i.o. di sangue	Esami ematochimici al ricovero (emocromo, PT, PTT, fibrinog., INR, proteine totali, albumina)
Durata della degenza	Emodiluizione i.o.	Esami ematochimici in sede i.o.(emocromo, PT, PTT, fibrinog., INR, proteine totali, albumina)
Patologia al ricovero	Numero di drenaggi posizionati durante l'intervento	Esami ematochimici in I GPO (emocromo, PT, PTT, fibrinog., INR, proteine totali, albumina)
	Giorni di permanenza dei drenaggi	Esami ematochimici alla dimissione (emocromo, PT, PTT, fibrinog., INR, proteine totali, albumina)
	Entità perdite ematiche nel postoperatorio	
	Insorgenza complicanze postoperatorie	
	Necessità di reintervento	
	Mortalità perioperatoria (<30gg) e complessiva	

tochimici al momento del ricovero, in sede intraoperatoria, in I giornata postoperatoria (GPO) ed alla dimissione (emocromo, PT, PTT, fibrinogeno, INR, proteine totali ed albuminemia) (Tab. I).

L'analisi statistica è stata realizzata mediante il test del "chi quadrato" per le variabili categoriche ed il test di "Mann-Whitney" per le variabili continue.

Per quanto riguarda la suddivisione delle patologie riscontrate, sono giunti alla nostra osservazione 2 pazienti affetti da ernia inguinale, 1 con ernia ombelicale, 1 cisti pilonidale, 4 litiasi della colecisti, 2 polipi della colecisti, 4 fibroadenomi della mammella, 3 neoplasie della mammella, 10 gozzi multinodulari, 2 adenomi della tiroide, 1 neoplasia della parotide, 2 pazienti con acalasia esofagea, 1 neoplasia del rene, 1 neoplasia retroperitoneale, 1 pseudocisti della testa del pancreas, 1 neoplasia cistica retroperitoneale, 1 cisti dell'ovaio, 1 neoplasia dell'ovaio, 1 tumore di Krukenberg, 1 adenocarcinoma del cieco, 4 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco, 3 casi di rettocolite ulcerosa ed 1 esofagite cronica di grado severo associata a stenosi esofagea.

Gli interventi effettuati sono stati i seguenti: 3 ernioplastiche protesiche, 1 exeresi di cisti pilonidale, 5 colecistectomie laparoscopiche, 4 exeresi di fibroadenomi della mammella, 3 quadrantectomie associate a linfadenectomia del cavo ascellare, 12 tiroidectomie totali, 1 parotidectomia preneurale, 2 miotomie extramucose secondo Heller con funduplicatio secondo Nissen, 1 nefrec-

tomia, 1 exeresi di neoplasia cistica retroperitoneale, 1 cisto-digiunostomia, 1 macrobiopsia di una neoplasia retroperitoneale, 1 ovariectomia laparoscopica, 1 isterectomia, 2 ovariectomie ed annessectomie bilaterali, 1 emicolectomia destra con linfadenectomia, 1 gastrectomia totale con linfadenectomia D2 ricostruita mediante l'interposizione di un'ansa digiunale, 2 gastrectomie subtotali + D2, 1 gastroenterostomia palliativa, 3 colectomie totali con ileostomia, 1 esofagectomia totale con confezionamento di un tubulo gastrico (Tab. II).

## Risultati

L'età media dei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia minore o media (gruppo A: n = 29) è stata di 48,03 anni (range: 12-77 aa), mentre nei pazienti del gruppo B (n = 16), sottoposti a chirurgia maggiore, è stata di 48,37 aa (range: 20-67 aa). Nei due gruppi non sono state registrate differenze statisticamente significative, sia nella variabile "età" che nel rapporto maschi/femmine (gruppo A: F/M = 24/5; gruppo B: F/M = 10/6). I pazienti del gruppo A sono stati ricoverati in media 12,93 giorni (range: 2-33 gg) contro i 37,12 giorni (range: 11-106 gg) dei pazienti del gruppo B. La variabile "durata della degenza" ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nei due gruppi (p < 0,00001) (Tab. III).

Tab. II - PATOLOGIE E TIPO DI INTERVENTI

<i>Patologia</i>	<i>N°</i>	<i>Tipo di intervento</i>
Ernia inguinale	2	Ernioplastica protesica
Ernia ombelicale	1	Ernioplastica protesica
Cisti pilonidale	1	Exeresi
Litiasi colecisti	4	Colecistectomia (3 laparoscopiche)
Polipo colecisti	2	Colecistectomia laparoscopica
Nodulo mammella	4	Exeresi
Neoplasia mammella	3	Quadrantectomia + linfadenectomia
Gozzo multinodulare	10	Tiroidectomia totale
Adenoma tiroide	2	Tiroidectomia totale
Neoplasia parotide	1	Parotidectomia preneurale
Acalasia esofagea	2	Miotomia extramucosa sec. Heller + funduplicatio sec. Nissen
Neoplasia rene	1	Nefrectomia
Neoplasia cistica retroperitoneale	1	Exeresi
Pseudocisti pancreatica	1	Cisto-digiunostomia
Neoplasia retroperitoneale	1	Macrobiopsia
Cisti ovaio	1	Ovariectomia laparoscopica
Neoplasia ovaio	1	Isterectomia + annessectomia bilaterale
Tumore di Krukenberg	1	Ovariectomia + annessectomia bilaterale
Neoplasia cieco	1	Emicolectomia dx + linfadenectomia
Neoplasia stomaco	4	Gastrectomia subtot. B I + D2 (1)
		Gastrectomia subtot. B II + D2 (1)
		Gastroenterostomia palliativa (1)
		Gastrectomia tot. + D2 (1)
		Colectomia tot. + ileostomia
Rettocolite ulcerosa	3	
Stenosi esofagea		
da esofagite cronica di grado severo	1	Esofagectomia con confezionamento di un tubulo gastrico

Tab. III – VARIABILI GENERICHE

	Età (aa)		Sesso		Durata degenza (gg)		p
	Media	Range	M	F	Media	Range	
Interventi minori-medi	48,03	(12-77)	5	24	12,93	(2-33)	<0,00001
Interventi maggiori	48,37	(20-67)	6	10	37,12	(11-106)	

Tab. IV – RECUPERO INTRAOPERATORIO DEL SANGUE ED EMODILUIZIONE INTRAOPERATORIA

	Recupero i.o.	Emodiluizione i.o.
Interventi minori-medi	0/29	0/29
Interventi maggiori	4/16 (25%)	5/16 (31%)
	p = 0,0122	p = 0,0036

In nessun paziente sottoposto ad intervento minore o medio è stato utilizzato il recupero del sangue i.o. (gruppo A: 0/29) contro il 25% dei pazienti del gruppo B (4/16), differenza statisticamente significativa (p = 0,0122). In cinque pazienti del gruppo B (31%) è stata effettuata una emodiluizione i.o. contro 0/29 pazienti del gruppo A (p = 0,0036) (Tab. IV).

La media del numero di drenaggi posizionati in sede operatoria è stata di 1,31 (range: 0-2) nei pazienti del gruppo A contro 1,93 (range: 1-3) del gruppo B (p = 0,0242). Altamente significativa è stata la differenza tra i giorni di permanenza dei drenaggi nel gruppo A (1,86 gg) (range: 0-5 gg) vs il gruppo B (7,56 gg) (range: 3-28 gg) con un valore di p <0,00001. In un caso, infatti, un drenaggio è rimasto posizionato per quasi un mese, ma è servito a risolvere una fistola enterocutanea (Tab. V).

Tab. V – NUMERO DEI DRENAGGI E GIORNI DI PERMANENZA

		Interventi minori-medi	Interventi maggiori
		Numero Drenaggi	Media
	Range	(0-2)	(1-3)
	p	0,0242	
Giorni di permanenza	Media	1,86	7,56
	Range	(0-5)	(3-28)
	p	<0,00001	

Tab. VI – TOTALE PERDITE EMATICHE POSTOPERATORIE (ml)

	Media	Range	p
Interventi minori-medi	98,27	(0-420)	<0,00001
Interventi maggiori	1.117,81	(40-9.310)	

Ancora più interessanti si sono dimostrati i dati relativi al totale delle perdite ematiche postoperatorie. In media, i pazienti sottoposti a chirurgia minore o media hanno perso 98,27 ml di sangue (range: 0-420 ml) contro 1.117,81 ml (range: 40-9.310 ml) dei pazienti del gruppo B (p < 0,00001) (Tab. VI).

Nessun paziente del gruppo A ha subito complicanze nel postoperatorio (0/29), mentre il 25% dei pazienti che è stato sottoposto ad intervento di chirurgia maggiore ha manifestato l'insorgenza di complicanze (4/16), risultato statisticamente significativo (p = 0,0122). È stato necessario un reintervento solo in 2 pazienti del gruppo B (ns) (Tab. VII).

Non sono state registrate differenze statisticamente significative nemmeno nelle variabili "mortalità perioperatoria" (gruppo A: 0/29 vs gruppo B: 0/16) e "mortalità complessiva" (gruppo A: 0/29 vs gruppo B: 1/16 [6,25%]). L'unico decesso riportato nella nostra serie è avvenuto, per emolisi massiva da crioagglutinine ed arresto cardiorespiratorio, in una paziente di 66 aa, affetta da rettocolite ulcerosa, 14 mesi dopo l'intervento chirurgico di colectomia totale (Tab. VIII).

Tab. VII – COMPLICANZE E REINTERVENTI

	Complicanze	Reinterventi
Interventi minori-medi	0/29	0/29
Interventi maggiori	4/16 (25%)	2/16 (12,5%)
	p = 0,0122	ns

Tab. VIII – MORTALITÀ PERIOPERATORIA E MORTALITÀ COMPLESSIVA

	Mortalità perioperatoria (<30 gg)			Mortalità complessiva		
	N°	%	p	N°	%	p
Interventi minori-medi	0/29	0	ns	0/29	0	ns
Interventi maggiori	0/16	0		1/16	6,25	

Per quanto riguarda la somministrazione di ferro, nessun paziente sottoposto ad intervento minore o medio ha effettuato terapia marziale, mentre il 50% (8/16) ed il 37,5% (6/16) dei pazienti del gruppo B hanno assunto ferro, rispettivamente per via endovenosa ( $p = 0,0001$ ) e per os ( $p = 0,0010$ ), entrambi dati statisticamente significativi. Sei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore (37,5%) sono stati trattati con acido folico, che non è stato somministrato a nessun paziente del gruppo A ( $p = 0,0010$ ). Solo un paziente del gruppo A ha ricevuto l'eritropoietina contro il 43% (7/16) dei pazienti del gruppo B, differenza statisticamente significativa ( $p = 0,0016$ ). Nell'81% dei pazienti che hanno effettuato un intervento di chirurgia maggiore è stata somministrata l'albumina (13/16), mentre nel gruppo A è stata utilizzata in un solo paziente, differenza statisticamente significativa ( $p < 0,00001$ ) (Tab. IX).

Degli esami ematochimici effettuati al momento del ricovero, solo il dosaggio delle proteine totali sieriche ha dimostrato una significatività statistica tra i due gruppi; gruppo A: 7,25 g/dl (range: 6,4-8,5 g/dl) vs gruppo B: 6,65 g/dl (range: 4,8-8,0 g/dl) ( $p = 0,0024$ ). Infatti, alcuni pazienti in attesa di intervento di chirurgia maggiore sono giunti alla nostra osservazione particolarmente disprotidemici (Tab. X).

Differenze statisticamente significative sono state registrate anche nei valori intraoperatori dei globuli rossi (GR). Infatti, nei casi del gruppo A la media dei GR i.o. è stata di 5.050.000/mm<sup>3</sup> (range: 4.640.000-6.080.000/mm<sup>3</sup>) contro 3.600.000/mm<sup>3</sup> (range: 1.800.000 - 5.380.000/mm<sup>3</sup>) nei pazienti sottoposti ad interventi maggiori ( $p = 0,0162$ ). Peraltro, anche i dati di laboratorio relativi all'emoglobina (Hgb) i.o. hanno

Tab. IX – TERAPIA FARMACOLOGICA DI SOSTEGNO

	<i>Interventi minori-medi</i>	<i>Interventi maggiori</i>	<i>p</i>
Ferro e.v.	0/29	8/16 (50%)	0,0001
Ferro os	0/29	6/16 (37,5%)	0,0010
Acido folico	0/29	6/16 (37,5%)	0,0010
Eritropoietina	1/29	7/16 (43%)	0,0016
Albumina	1/29	13/16 (81%)	<0,00001

Tab. X – DOSAGGIO PROTEINE TOTALI AL RICOVERO (g/dl)

	<i>Media</i>	<i>Range</i>	<i>p</i>
Interventi minori-medi	7,25	(6,4-8,5)	
Interventi maggiori	6,65	(4,8-8,0)	0,0024

Tab. XI – VALORI INTRAOPERATORI DEI GLOBULI ROSSI E DELL'EMOGLOBINA

		<i>Interventi minori-medi</i>	<i>Interventi maggiori</i>
Globuli rossi i.o. (mm <sup>3</sup> )	Media	5,05	3,60
	Range	(4,64-6,08)	(1,8-5,38)
	<i>p</i>	0,0162	
Emoglobina i.o. (g/dl)	Media	14,28	10,13
	Range	(12,4-15,4)	(5,3-15,7)
	<i>p</i>	0,0197	

Tab. XII – VALORI DEI GLOBULI ROSSI E DELL'EMOGLOBINA IN I GIORNATA POSTOPERATORIA (GPO)

		<i>Interventi minori-medi</i>	<i>Interventi maggiori</i>
Globuli rossi in I GPO (mm <sup>3</sup> )	Media	4,25	3,53
	Range	(3,76-4,89)	(1,61-4,59)
	<i>p</i>	0,0043	
Emoglobina in I GPO (g/dl)	Media	13,06	10,73
	Range	(11,5-14,9)	(4,5-13,8)
	<i>p</i>	0,0028	

riportato significatività statistica, dato che la media di Hgb i.o. nei pazienti trattati con chirurgia minore o media è risultata 14,28 g/dl (range: 12,4-15,4 g/dl) contro 10,13 g/dl (range: 5,3-15,7 g/dl) nei pazienti del gruppo B ( $p = 0,0197$ ) (Tab. XI).

Ancora più consistenti si sono dimostrate le differenze nei due gruppi in termini di valori dei GR nella I GPO; gruppo A: 4.250.000/mm<sup>3</sup> (range: 3.760.000-4.890.000/mm<sup>3</sup>) vs gruppo B 3.530.000/mm<sup>3</sup> (range: 1.610.000-4.590.000/mm<sup>3</sup>) ( $p = 0,0043$ ). Anche l'emoglobina nella I GPO è stata statisticamente significativa nel gruppo A, che ha riportato una media di 13,06 g/dl (range: 11,5-14,9 g/dl) vs il gruppo B, in cui sono stati registrati valori di 10,73 g/dl (range: 4,5-13,8 g/dl) ( $p = 0,0028$ ) (Tab. XII).

Infine, degli esami ematochimici effettuati al momento della dimissione, solo i valori dei GR e dell'Hgb hanno riportato differenze statisticamente significative nei due gruppi. Infatti, per quanto riguarda i GR, la media nel gruppo A è stata di 4.070.000/mm<sup>3</sup> (range: 3.580.000-4.370.000/mm<sup>3</sup>) vs 3.620.000/mm<sup>3</sup> (range: 2.790.000-4.260.000/mm<sup>3</sup>) nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore ( $p = 0,0193$ ). Relativamente ai dati dell'Hgb, nel gruppo A è stata registrata una media di 12,82 g/dl (range: 10,9-14,0 g/dl) vs 10,91 g/dl (8,0-12,9 g/dl) nel gruppo B ( $p = 0,0100$ ) (Tab. XIII).

Tab. XIII – VALORI DEI GLOBULI ROSSI E DELL'EMOGLOBINA ALLA DIMISSIONE

		<i>Interventi minori-medi</i>	<i>Interventi maggiori</i>
Globuli rossi alla dimissione (mm <sup>3</sup> )	Media	4,07	3,62
	Range	(3,58-4,37)	(2,79-4,26)
	p	0,0193	
Emoglobina alla dimissione (g/dl)	Media	12,82	10,91
	Range	(10,9-14,0)	(8,05-12,9)
	p	0,0100	

## Discussione

Prima di analizzare i vari obiettivi nell'ambito di un programma di chirurgia senza trasfusioni di sangue, riteniamo opportuno precisare l'importanza della stretta collaborazione tra chirurgo, anestesista e trasfusione. La condotta chirurgica è determinante ai fini della previsione dei tempi operatori e delle perdite emorragiche a seconda dell'approccio chirurgico utilizzato e della sua esperienza, intesa come velocità di esecuzione ed accuratezza nell'emostasi.

Negli ultimi anni, grazie allo sviluppo di tecnologie sempre più sofisticate e di metodiche mini-invasive, il chirurgo ha a sua disposizione strumenti di dissezione con capacità emostatica (elettrocoagulazione, bisturi ad ultrasuoni, laser, argon) capaci di ridurre il sanguinamento nel corso dell'intervento.

Anche la valutazione delle perdite ematiche dipende dall'attenzione del chirurgo e può essere eseguita osservando il volume recuperato nel "reservoir" degli aspiratori, pesando i tamponi, e ricordando di detrarre dal totale delle perdite eventuali liquidi di lavaggio. Le valutazioni indirette, invece, spettano all'anestesista, che controlla l'infusione dei liquidi e quindi la volemia, la diu-

resi ed i valori dell'emocromo. Inoltre, sua è la responsabilità nel trasfondere o meno il paziente in sede intraoperatoria.

Il trasfusione, d'altra parte, ha il compito di divulgare e promuovere le varie procedure alternative. Dovrebbe presiedere all'uso delle apparecchiature per il recupero del sangue intraoperatorio, nonché, a quelle da aferesi per predepositi di altri emocomponenti come plasma e piastrine. Gli obiettivi di un programma di chirurgia senza sangue, riassunti nella Tab. XIV, sono i seguenti.

### 1) *Minimizzare le perdite di sangue*

#### a) *Riduzione dell'anemia iatrogena.*

È un problema ben documentato nelle unità di terapia intensiva, dove i pazienti vengono sottoposti a prelievi di sangue in media 4 volte/die (esami ematochimici di routine, emogasanalisi, etc.) (8). Questo eccesso di zelo può condurre al termine della degenza, a perdere quasi un litro di sangue ( $15 \text{ ml a prelievo} \times 4 = 60 \text{ ml} \times 15 \text{ gg} = 900 \text{ ml}$ ) (38).

Attualmente, una soluzione a questo problema è stata garantita dall'introduzione di microanalizzatori portatili, che possono essere utilizzati anche al letto del paziente e che richiedono solo 1 ml di sangue per determinare i valori dell'ematocrito, degli elettroliti e l'emogasanalisi (7).

Se questi apparecchi non sono disponibili, si possono utilizzare le provette pediatriche, che riducono il volume del sangue prelevato del 40-45%. Peraltro, dovrebbe essere criticamente riesaminata la necessità e la reale opportunità di eseguire esami ematochimici.

Inoltre, nei casi in cui vengano inserite delle cannule arteriose, si raccomanda l'uso di appositi contenitori sterili per evitare un eccessivo scarto di sangue prima di effettuare l'emogasanalisi.

Queste misure di "risparmio" dovrebbero essere applicate a tutti i pazienti.

Tab. XIV – OBIETTIVI DI UN PROGRAMMA DI CHIRURGIA SENZA SANGUE

<i>Minimizzare le perdite di sangue</i>	Riduzione dell'anemia iatrogena Riduzione perdite emorragiche intraoperatorie	Emodiluizione normovolemica perioperatoria (EN) Autoemotrasfusione (AET) o predeposito (PD) Recupero intraoperatorio di sangue Anestesia con ipotensione controllata Tecnica farmacologiche
<i>Migliorare la produzione di sangue</i>	Eritropoietina Eminici (ferro, ac. folico, vit. B12), NPT	
<i>Miglioramento della gittata cardiaca</i>	Cristalloidi Colloidi Sostituti del sangue	
<i>Aumento del contenuto di ossigeno</i>	Ossigenoterapia Fluorocarburi	
<i>Diminuzione del metabolismo basale</i>	Ipotermia Paralisi, sedazione, ventilazione assistita	

## b) Riduzione delle perdite ematiche intraoperatorie

Le metodiche per contrastare le perdite ematiche in sede intraoperatoria sono molteplici:

### – Metodiche di emodiluizione normovolemica perioperatoria (EN).

Messmer fu il primo ad applicarle nel 1981 (26), con lo scopo di diluire il paziente, seguendo le sue teorie reologiche, rivelatesi poi corrette (36, 41). Queste ipotizzavano che un ematocrito del 30% fosse più valido rispetto al 40-45% al fine di consentire un migliore trasporto di ossigeno e quindi una più efficace respirazione tissutale. Nelle tecniche di emodiluizione il sangue autologo viene raccolto perioperatoriamente, mantenendo la normovolemia mediante infusione di colloidali o cristalloidi, e trasfuso al termine della procedura chirurgica. Questo metodo diminuisce potenzialmente la necessità di trasfusioni di sangue riducendo il volume di globuli rossi persi durante l'intervento (21). Ad esempio, una perdita di un litro di sangue, in un paziente già sottoposto ad emodiluizione con 30% di ematocrito, equivale ad una perdita di circa 300 ml di globuli rossi, mentre in un paziente non emodiluito con 45% di ematocrito, i globuli rossi persi risulteranno circa 450 ml. Quindi, inducendo una riduzione dell'ematocrito prima dell'intervento, si otterrà una perdita di globuli rossi percentualmente minore.

Peraltro, la riduzione dell'ematocrito diminuisce la viscosità del sangue ed aumenta il flusso microvascolare (23). La gittata cardiaca aumenta con la riduzione dell'ematocrito (Hct) e quindi migliora la perfusione degli organi (27, 34, 28). Il trasporto dell'ossigeno sembra essere più efficace se i valori dell'ematocrito sono approssimativamente intorno al 25%. L'EN riduce i costi della raccolta e della conservazione del sangue, in quanto effettuata direttamente in camera operatoria e prevede la sua reinfusione durante l'intervento. Il costo di un'unità salassata è di circa £ 15.000. Ma richiede un impegno tecnico organizzativo per altri versi maggiore, perché deve essere eseguito in poco tempo e sotto controllo anestesiológico. Deve, inoltre, essere consistente per determinare un reale vantaggio emodinamico. Sarà opportuno quindi salassare due o più unità contemporaneamente, compensate emodinamicamente con uguale quantità di plasma expander. Tale procedura può essere utilizzata per interventi che prevedano una perdita di almeno un litro di sangue e su pazienti che possano permettersi un tale impegno, sia dal punto di vista emodinamico che cardiovascolare (15).

La EN perioperatoria è, quindi, indicata nelle procedure con perdita ematica attesa di circa 1000 ml in pazienti con Hct basale  $\geq 36\%$ . Viene generalmente eseguita una emodiluizione moderata (portando l'Hct del paziente a valori non inferiori al 25-28%), mentre emodiluzioni maggiori (fino a raggiungere valori di Hct del 15-

20%) sono riservate a casi particolari, come ad esempio in pazienti giovani in ottime condizioni generali, candidati ad interventi chirurgici in cui sia prevista un'elevata perdita ematica. La EN viene utilizzata nella quasi totalità delle specialità chirurgiche, comprese la cardiologia, la chirurgia vascolare, ortopedica, ginecologica e addominale. Quando è eseguita tramite un sistema a circuito chiuso, che consente di mantenere il collegamento con il flusso venoso del paziente, la EN è accettata anche dai Testimoni di Geova, che invece rifiutano la tecnica del predeposito. Nella nostra serie è stata effettuata una EN in 5 pazienti (31%) del gruppo B (sottoposti a chirurgia maggiore) contro 0/29 del gruppo A ( $p = 0,0036$ ).

La controindicazione più significativa è rappresentata dalle patologie cardiovascolari severe (funzione ventricolare compromessa, stenosi coronarica o stenosi aortica serrata), in quanto in queste condizioni il paziente è incapace di incrementare la gittata cardiaca e di mettere in atto i meccanismi compensatori dell'anemia da emodiluizione. La EN non è indicata con valori di emoglobina  $< 12$  g/dl, dato che in questi casi l'efficacia in termini di risparmio di sangue è limitata.

La tecnica non è applicabile a pazienti con insufficienza renale, in quanto hanno difficoltà nella escrezione dei fluidi che vengono infusi per reintegrare la volemia, il che può compromettere la possibilità di reinfusione del sangue raccolto. Rappresentano una controindicazione anche alterazioni dell'emostasi, perché l'emodiluizione potrebbe abbassare la concentrazione dei fattori della coagulazione al di sotto dei valori soglia sufficienti per l'emostasi. Infine, l'EN ha un ruolo limitato in chirurgia d'urgenza.

### – Autoemotrasfusione (AET) o predeposito (PD).

Tale metodica consiste in una serie di salassi eseguiti nei giorni precedenti l'intervento chirurgico in elezione, con il principale intento di risparmiare sangue. Questo è stato il primo obiettivo del centro trasfusionale del Policlinico Umberto I già dal 1982.

Il predeposito (PD) può presentare difficoltà organizzative, specie in relazione agli emergenti aspetti di ordine economico e sulle considerazioni circa la validità di tali tecniche in termini di risparmio di sangue. In pratica, è stato riportato da diversi autori (13, 22) che esiste un vero vantaggio economico in termini di sangue se le unità salassate sono più di due e prelevate in un tempo di molto antecedente all'evento chirurgico, in modo da consentire la ricostituzione di almeno un'unità di sangue. D'altro canto si è constatato che la conservazione di unità autologhe fino a scadenza, causa la mancata reinfusione al paziente, produce una spesa che rende tale tecnica svantaggiosa anche in termini finanziari veri e propri. Il lungo intervallo nell'esecuzione dei PD è giustificato dal fatto che una ripresa, in termini di produ-

zione di eritrociti, è documentabile solo dopo 15-20 giorni. Infatti, non si sono notate differenze, in tema di recupero dei globuli rossi, tra protocolli che prevedono i tre salassi nelle due settimane o nella settimana precedente l'intervento chirurgico.

Infine, esiste il problema del PD inutile, così come si verifica negli interventi nei quali la perdita emorragica prevista non è eccessiva e comunque il paziente parte da un ematocrito di base elevato. Il costo del PD si aggira intorno a £ 180.000 per unità, ma lievita progressivamente in rapporto all'aumento dei giorni di conservazione ed ancor più se l'unità non viene trasfusa.

Pertanto, consideriamo utile questa tecnica nei seguenti casi: 1) Interventi di chirurgia maggiore, ove è presente un grosso rischio chirurgico ed una considerevole perdita emorragica. In questi casi dovrebbe essere iniziato intorno ai 30 giorni precedenti l'intervento. 2) Interventi nei quali è opportuno separare il plasma autologo congelandolo per fronteggiare eventuali problemi coagulativi. 3) In caso di elevato ematocrito di partenza con l'intento di migliorare le condizioni reologiche del paziente.

D'altra parte, lo stato clinico del paziente e la sua collaborazione nell'accettare di sottoporsi ai protocolli di PD rivestono un ruolo fondamentale. Infatti, un basso valore di emoglobina, non modificabile terapeuticamente, riduce la possibilità di eseguire PD e EN. L'età avanzata, come pure quella pediatrica, rappresentano una situazione di minore tolleranza nei confronti di una perdita ematica cospicua, così come si verifica nelle gravi cardiopatie. È noto, infine, che l'aterosclerosi e l'ipertensione riducono la possibilità di controllare le perdite ematiche (15).

#### – Recupero intraoperatorio di sangue.

Il recupero intraoperatorio (RI) del sangue è una metodica sperimentata inizialmente negli Stati Uniti (12). Agli esordi furono utilizzate apparecchiature non prive di problemi, relativi soprattutto all'emolisi del sangue recuperato ed a complicanze emboliche talora anche molto gravi e dall'esito fatale.

Dopo diversi tentativi fu ideata una generazione di "Cell Savers", migliorate nel tempo, le quali filtrando e lavando il sangue recuperato, consegnavano un prodotto ritrasfondibile, privo di rischio embolico e costituito da sole emazie concentrate, con un ematocrito del 60-70%, bassi livelli di emoglobina libera ed assenza dei fattori attivati della coagulazione.

Attualmente, il RI rappresenta la tecnica più versatile, in quanto di facile utilizzo e di rapido affrontamento, insostituibile in caso di urgenza quando non è ovviamente possibile ottenere un PD ed è problematico organizzare un'EN, sia per l'urgenza che per le condizioni cliniche del paziente, spesso già compromesse.

La validità del RI è espressa anche dalla sua resa in termini di recupero degli eritrociti persi. Si tratta, inoltre

di un prodotto di buona qualità, costituito esclusivamente da globuli rossi concentrati, filtrati e lavati, privi di altri elementi quali i globuli bianchi con le loro capacità immunodepressive. Quest'aspetto riveste importanza nella scelta del RI in interventi su neoplasie (6, 5, 19). È dibattuto, infatti, l'uso di tale tecnica in queste patologie. È nota da un lato l'azione immunodepressiva dell'emotrasfusione omologa e dall'altro la possibilità di recuperare e quindi reinfondere cellule neoplastiche.

La versatilità del RI è ulteriormente dimostrata dalla possibilità di differenziare la raccolta del sangue dal recupero vero e proprio, ponendoci quindi in una situazione di "stand-by" che ci permette di valutare, caso per caso, se processare o meno quanto raccolto, per poterlo poi reinfondere al paziente. È quindi vantaggioso utilizzare un secondo sistema di aspirazione per i tempi "sporchi" dell'intervento, per evitare i rischi di contaminazione batterica, oltre che neoplastica. Tale metodica colloca paziente ed equipe chirurgica in una condizione di relativa tranquillità. Uno svantaggio, tuttavia, è rappresentato dall'elevato costo delle apparecchiature e del kit monouso, che si aggira sulle £ 940.000 per procedura. In nessun paziente della nostra casistica, sottoposto ad intervento minore o medio, è stato utilizzato il recupero del sangue i. o. contro il 25% dei pazienti del gruppo B (4/16), differenza statisticamente significativa ( $p = 0,0122$ ).

#### – Anestesia con ipotensione controllata.

La precisa conoscenza delle capacità dell'anestesista e delle tecniche anestesilogiche utilizzate si rivela significativa ai fini della valutazione del rischio emorragico. Si dovrà, pertanto, tenere conto della sua abilità nell'adottare quelle tecniche che permettono una riduzione della perdita ematica. Ci riferiamo in particolare all'ipotensione controllata e, comunque, alla capacità di mantenere uno stato di normovolemia e di normotensione personalizzata al paziente, intesa come accettabile pressione di perfusione, unite ad un'adeguata stabilità emodinamica. Non ultima, infine, la sua tendenza a trasfondere o meno emocomponenti con relativa facilità (15).

Mediante ipotensione controllata è possibile ridurre le perdite ematiche intraoperatorie dal 40 al 50% (43, 30, 9), mantenendo una pressione arteriosa media di 50-55 mmHg, livello che permette ancora l'autoregolazione della circolazione cerebrale (16). Attualmente, grazie al miglioramento delle tecniche anestesilogiche e di monitoraggio ed all'introduzione di nuovi farmaci ipotensivi, i tassi di mortalità relativi a questa metodica oscillano tra lo 0,1 e lo 0,5%, mentre la morbilità è dell'1-2% (44). Complicanze severe quali l'infarto del miocardio, lesioni cerebrovascolari o insufficienza renale permanenti sono rare. Sono state riportate necrosi tubulari acute e trombosi venose profonde, ma sono relativamente poco frequenti.

Tale procedura deve essere effettuata con cautela, infatti, nei pazienti con compromissione renale o epatica o affetti da patologie cerebrali o cardiovascolari, in quanto la riduzione della pressione arteriosa media potrebbe diminuire la perfusione degli organi. Controindicazioni assolute sono le coronaropatie e lo scompenso cardiaco congestizio (31).

Inoltre, l'ipotensione controllata è attuabile prevalentemente in chirurgia ortopedica, dove il campo operatorio è circoscritto, mentre risulta difficilmente gestibile, ad esempio, in chirurgia addominale. Infatti, nessun paziente della nostra serie è stato sottoposto a tale metodica.

#### – Tecniche farmacologiche.

Gli inibitori della fibrinolisi, quali l'aprotinina e l'acido tranexamico, hanno un'ampia potenzialità applicativa nel trattamento e nella prevenzione dell'emorragia, anche se attualmente vengono utilizzati quasi esclusivamente in cardiocirurgia.

Farmaci come la desmopressina trovano invece un'efficace applicazione nei pazienti con deficit dei fattori della coagulazione. La desmopressina viene somministrata per 20-30 minuti a dosi di 0,3 µg/Kg ed è particolarmente indicata nel ridurre il sanguinamento nei by-pass cardiopolmonari.

#### 2) Miglioramento della produzione di sangue

La preparazione farmacologica del paziente al trattamento autotrasfusionale preoperatorio, sia esso PD o EN, comprende alcuni presidi terapeutici che permettono di incrementare ed aiutare la produzione eritrocitaria. Possono essere utilizzati il ferro per os, se si dispone di un lungo periodo preintervento, oppure endovena se tali tempi sono ridotti o nei casi di associazione con l'eritropoietina. Infine, viene usato l'acido folico come supporto per il midollo osseo sottoposto ad una aumentata eritropoiesi (15).

#### – Eritropoietina.

L'eritropoietina è una glicoproteina che, come fattore stimolante la mitosi e ormone inducente la differenziazione, stimola la formazione di eritrociti da precursori del compartimento delle cellule staminali. L'epoetina alfa ottenuta con la tecnologia genetica (DNA-ricombinante) è glicosilata ed è identica, nella composizione in aminoacidi e carboidrati, all'eritropoietina endogena umana isolata dalle urine dei pazienti anemici.

Dopo somministrazione di eritropoietina il numero di eritrociti, i valori di emoglobina e la conta dei reticolociti aumentano proporzionalmente all'incorporazione del ferro. Il dosaggio clinico abituale è di 100-300 U/Kg

somministrate all'inizio quotidianamente per alcuni giorni e successivamente 3 volte la settimana per almeno 2 settimane (3, 25).

Pazienti con livelli endogeni di eritropoietina minori di 500 U/l solitamente rispondono bene alla terapia (20). Le modalità di somministrazione sono endovenosa o sottocutanea; quest'ultima è da preferire per la maggiore praticità e il minor costo. Effetti indesiderati sono rari. Occasionalmente sono stati riportati episodi di ipertensione arteriosa, encefalopatia ipertensiva, reazioni allergiche, cefalea e trombosì.

Peraltro, il costo dei flaconi per le confezioni da 2.000 UI/ml, 4.000 UI/ml e 10.000 UI/ml è rispettivamente di £ 72.000, £ 143.000 e £ 358.000. La spesa complessiva di un ciclo di terapia trisettimanale per 15 giorni non è indifferente, anche se essenziale per aumentare la quantità di sangue autologo nei pazienti che fanno parte di un programma di predonazione iniziato per evitare l'uso di sangue omologo, che viene quindi risparmiato. Nella nostra serie, solo un paziente del gruppo A ha ricevuto l'eritropoietina contro il 43% (7/16) dei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, differenza statisticamente significativa ( $p = 0,0016$ ).

#### – Ematinici, NPT.

Per favorire l'eritropoiesi è essenziale che sia garantita una giusta somministrazione di ematinici, quali il ferro, l'acido folico, la vit. B12 e soprattutto un adeguato apporto calorico (più di 2000 calorie/die, in particolare aminoacidi) (2). Infatti, la sintesi delle proteine che legano e trasportano il ferro, ferritina e transferrina, dipendono dallo stato nutrizionale del paziente.

Tra i due gruppi del nostro studio, è stata riportata una significatività statistica nel dosaggio delle proteine sieriche al momento del ricovero (A: 7,25 g/dl con range 6,4-8,5 g/dl vs B: 6,65 g/dl con range 4,8-8,0 g/dl:  $p = 0,0024$ ), a dimostrazione del fatto che alcuni pazienti in attesa di intervento di chirurgia maggiore sono giunti alla nostra osservazione particolarmente disprotidemici.

L'eritropoiesi riduce rapidamente le riserve del ferro, la cui perdita giornaliera, attraverso la cute ed il tratto gastrointestinale, è approssimativamente di 14 µg/Kg. Normalmente solo il 10% del ferro viene assorbito dall'intestino tenue. Nei casi di deplezione delle riserve di ferro è necessaria la somministrazione per via parenterale, sotto forma di ferro gluconato.

Il totale del ferro richiesto dal paziente può essere calcolato dalla seguente formula:

$$\text{Fe (mg)} = 0,3 \times \text{peso corporeo} \times \left\{ 100 - \frac{[\text{Hgb (g/dl)} \times 100]}{14,8} \right\}$$

Usando questa formula Dudrick et al. (10) hanno somministrato fino a 140 ml di ferro gluconato per più di 5 gg senza riportare effetti indesiderati. È noto, peral-

tro, che somministrazioni eccessive e prolungate di ferro possono causare disturbi gastrointestinali, quali nausea, vomito, crampi e diarrea. Possono insorgere, inoltre, reazioni anafilattiche, mialgie, artralgie e febbre.

Per quanto riguarda la somministrazione di ferro, nessun paziente della nostra casistica sottoposto ad intervento minore o medio ha effettuato terapia marziale, mentre il 50% (8/16) ed il 37,5% (6/16) dei pazienti del gruppo B hanno assunto ferro, rispettivamente per via endovenosa ( $p = 0,0001$ ) e per os ( $p = 0,0010$ ), entrambi dati statisticamente significativi. Sei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore (37,5%) sono stati trattati con acido folico, che non è stato somministrato a nessun paziente del gruppo A ( $p = 0,0010$ ).

### 3) *Miglioramento della gittata cardiaca.*

Il mantenimento del volume di sangue circolante e quindi della gittata cardiaca è l'obiettivo terapeutico nei pazienti con anemia acuta. Le alternative alla trasfusione di sangue sono le seguenti:

#### a) *Cristalloidi.*

Nei pazienti emorragici è prioritario ristabilire il volume intravascolare e a tale scopo possono essere agevolmente utilizzati i cristalloidi (Ringer lattato, soluzione fisiologica o normosol RK). Data la loro permeabilità attraverso la membrana vasale, si verifica una redistribuzione extravascolare delle soluzioni cristalloidi e per mantenere la normovolemia l'infusione richiesta deve essere 3-4 volte l'entità dell'emorragia.

Complicanze associate al loro uso sono l'edema polmonare e lo scompenso cardiaco congestizio, anche se monitorizzando il paziente l'eccesso di liquidi può essere facilmente corretto con la somministrazione di diuretici.

#### b) *Colloidi.*

Alternativamente possono essere utilizzati i colloidi che, a differenza dei cristalloidi, possiedono una attività oncotica, che agevola il reintegro del volume intravascolare. L'albumina, derivata dal plasma umano mediante un processo di frazionamento, è disponibile in soluzioni al 5% o al 25%. Nella nostra serie è stata somministrata l'albumina nel 81% dei pazienti che hanno effettuato un intervento di chirurgia maggiore (13/16), mentre nel gruppo A è stata utilizzata in un solo caso, differenza statisticamente significativa ( $p < 0,00001$ ).

I "plasma expanders" sintetici sono costituiti da polisaccaridi complessi come gli amidi e i destrani, la cui attività oncotica è in funzione del loro peso molecolare. Il destrano 40, l'amido idrossietilico 40 e le gelatine sono dei potenti agenti oncotici ma hanno un'emivita breve

(solo il 7-12% della dose somministrata rimane in circolo dopo 24 ore). Il destrano 70 e l'amido idrossietilico 70 possiedono minore potere oncotico ma hanno un effetto più duraturo (il 20-30% è in circolo dopo 24 ore) (29).

Complicanze relative all'uso dei colloidi includono le reazioni anafilattiche, che anche se rare, sono più gravi con la somministrazione dei destrani. Inoltre, è stato riportato che la massiva infusione di destrani e amidi può indurre l'insorgenza di coagulopatie severe ed aumentare il rischio di emorragie, probabilmente dovuto all'emodiluzione indotta o ad interferenze con le funzioni piastriniche (24). È preferibile, quindi, in questi casi l'integrazione volêmica mediante le gelatine, che non hanno effetti destabilizzanti sulla coagulazione (11).

#### c) *Sostituti del sangue.*

I cosiddetti sostituti artificiali del sangue (ad esempio, i perfluorocarburi o i sostituti emoglobinici) sono attualmente in fase di sperimentazione e vengono utilizzati al bisogno solo durante le angioplastiche per ridurre l'incidenza di angina, di infarto del miocardio o di disfunzioni cardiache (17). Il vantaggio dei perfluorocarburi è di trasportare e rilasciare grandi quantità di ossigeno e di essere chimicamente inerti. Peraltro, non è stato riportato un aumento della sopravvivenza nei pazienti ed il trattamento si è dimostrato quindi inefficace (39), oltre che estremamente costoso (£ 2.970.000 una dose da 1.500 ml).

Altro genere di sostituti del sangue sono le soluzioni di emoglobina umana o bovina libere da stroma. Non richiedono prove crociate e sono modificate per ottimizzare l'affinità con l'ossigeno (35, 18).

#### 4) *Aumento del contenuto di ossigeno*

Normalmente il contenuto di ossigeno nel sangue dipende prevalentemente dalla quantità di ossigeno legato all'emoglobina e solo una piccola percentuale di esso risulta disciolto (1-2%). Nei pazienti affetti da anemia severa la componente di  $O_2$  non legato all'emoglobina può raggiungere anche valori superiori al 25%. Pertanto, l'ossigenoterapia in questi casi è fondamentale per migliorare il trasporto di  $O_2$  nei tessuti, aumentando i livelli di  $pO_2$  nel sangue.

Nei pazienti che rifiutano le trasfusioni di sangue, possono essere utilizzate, come abbiamo già accennato precedentemente, le soluzioni di emoglobina umana, che legano e trasportano l' $O_2$ , ma che, tuttavia, sono ancora in fase di sperimentazione clinica. Peraltro, la loro efficacia nel rilasciare ossigeno ai tessuti è limitata e sono stati riportati effetti collaterali quali tossicità renale, reazioni allergiche, trasmissione di infezioni e vasocostrizione a livello periferico, renale e coronarico (1, 33).

Allo scopo di migliorare l'ossigenazione del sangue, è stato utilizzato clinicamente, tra le varie preparazioni di fluorocarburi, il Fluosol DA 20% (FDA-20), che peraltro possiede una bassa capacità di trasporto dell'ossigeno. Sono stati riportati da alcuni autori gli effetti di una singola dose di FDA-20 (variante da 20 a 40 ml/Kg a seconda degli studi) su pazienti anemici che non volevano essere trasfusi (40, 14).

Non è stato dimostrato un significativo miglioramento nel contenuto di ossigeno, se non in una minoranza di casi. È stato riportato, comunque, nei pazienti più anemici un miglioramento della percentuale di O<sub>2</sub> legato all'emoglobina del 5-15%, anche se l'emivita del farmaco è di 6-12 ore. Gli effetti collaterali sono rari (4).

### 5) Diminuzione del metabolismo basale

#### – Ipotermia.

Lo scopo di una ipotermia indotta deliberatamente è la riduzione della richiesta di ossigeno dall'organismo. L'obiettivo è il raggiungimento di una temperatura corporea di 30-32° C, dato che a temperature inferiori ai 29° C possono insorgere aritmie ed anche fibrillazioni atrio-ventricolari (42).

È stato dimostrato che l'ipotermia provoca la diminuzione del consumo di ossigeno, approssimativamente del 6% per ogni grado centigrado ridotto. Inoltre, anche la solubilità dell'ossigeno nel plasma aumenta del 10% a basse temperature (30° C).

Sono documentati, tuttavia, anche effetti deleteri legati all'ipotermia, che comprendono lo spostamento a sinistra della curva dell'ossiemoglobina, una maggiore viscosità del sangue, un aumento dei brividi ed un incremento delle resistenze vascolari periferiche. Pertanto, è preferibile adottare l'ipotermia in associazione con le tecniche di emodiluizione e soprattutto con agenti bloccanti neuromuscolari e ventilazione assistita in terapia intensiva.

#### – Paralisi, sedazione, ventilazione assistita.

Non esistono studi randomizzati e controllati che dimostrino l'efficacia della sedazione e della paralisi neuromuscolare nei pazienti traumatizzati ed anemici, ma, indubbiamente, l'anestesia generale riduce il consumo di ossigeno del 15-20% ed i narcotici lo diminuiscono del 4-9% (45). I movimenti muscolari volontari ed involontari e la respirazione spontanea, infatti, aumentano il consumo di ossigeno. Quindi, utilizzando un'anestesia bilanciata è possibile ridurre il consumo di ossigeno pur mantenendo una buona gittata cardiaca (32, 37).

La paralisi neuromuscolare è particolarmente efficace nei pazienti sottoposti ad ipotermia, dato che i brividi aumentano il consumo di ossigeno del 35-40%. In nes-

sun paziente della nostra serie sono state adottate procedure per ridurre il metabolismo basale, in quanto non giudicate necessarie.

### Conclusioni

Nel nostro studio retrospettivo abbiamo individuato chiaramente le differenze statisticamente significative tra la chirurgia minore-media (gruppo A) e la chirurgia maggiore (gruppo B), in termini di:

- Durata della degenza (A: 12,93 gg vs B: 37,12 gg) (p <0,00001).
- Utilizzazione del recupero di sangue i. o. (A: 0/29 vs B: 4/16) (p = 0,0122).
- Emodiluizione i. o. (A: 0/29 vs B: 5/16) (p =0,0036).
- Numero dei drenaggi posizionati (A: 1,31 vs B: 1,93) (p = 0,0242). Giorni di permanenza dei drenaggi (A: 1,86 gg vs B: 7,56 gg) (p <0,00001).
- Totale delle perdite ematiche postoperatorie (A: 98,27 ml vs B: 1.117,81 ml) (p <0,00001).
- Insorgenza di complicanze (A: 0/29 vs B: 4/16) (p = 0,0122).

Per quanto riguarda la terapia farmacologica di supporto, nessun paziente sottoposto ad intervento minore-medio ha effettuato terapia marziale mentre il 50% (8/16) ed il 37,5% (6/16) dei pazienti del gruppo B hanno assunto ferro, rispettivamente per via endovenosa (p = 0,0001) e per os (p = 0,0010). Sei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore (37,5%) sono stati trattati con acido folico, che non è stato somministrato a nessun paziente del gruppo A (p = 0,0010). Solo un paziente del gruppo A ha ricevuto l'eritropoietina contro il 43% (7/16) dei pazienti del gruppo B (p = 0,0016).

Nell'81% dei pazienti che hanno effettuato un intervento di chirurgia maggiore è stata somministrata l'albumina (13/16), mentre nel gruppo A è stata utilizzata solo in un paziente (p <0,00001).

Anche se non abbiamo calcolato la differenza dei costi relativi alla terapia farmacologica di supporto, non c'è dubbio che quest'ultima si è rivelata estremamente più dispendiosa nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore. Differenze statisticamente significative sono state registrate nei valori di:

- Hgb intraoperatoria (A: 14,28 g/dl [range: 12,4-15,4] vs B: 10,13 g/dl [range: 5,3-15,7]) (p = 0,0197).
- Hgb in I GPO (A: 13,06 g/dl [range: 11,5-14,9] vs B: 10,73 g/dl [range: 4,5-13,8]) (p = 0,0028).
- Hgb alla dimissione (A: 12,82 g/dl [range: 10,9-14,0] vs B: 10,91 g/dl [range: 8,0-12,9 g/dl]) (p = 0,0100).

Inoltre, abbiamo analizzato gli obiettivi di un programma di chirurgia senza sangue, focalizzando vantaggi e svantaggi delle varie metodiche consigliate, tra le quali le più interessanti sono rappresentate dall'emodiluizione normovolemica, dal predeposito (non accettato dai Testimoni di Geova) e dal recupero intraoperatorio di sangue, indispensabile in condizioni di urgenza. È stata

sottolineata l'importanza della stretta collaborazione tra chirurgo, anestesista e trasfusioneista nell'ambito di un centro di riferimento che, garantisca esperienza, organizzazione, professionalità, rispetto per la volontà del paziente e soprattutto bassi tassi di morbi-mortalità, come quelli riportati dalla nostra esperienza.

### Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano Tommaso Spinosa, membro del Comitato di Assistenza Sanitaria per i Testimoni di Geova di Roma, per la stretta e preziosa collaborazione ricevuta nell'assistenza di questi pazienti.

### Riassunto

**Obiettivo:** Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato esaminare 51 pazienti Testimoni di Geova, sottoposti ad intervento chirurgico senza utilizzare trasfusioni di sangue, comparando 2 gruppi (chirurgia maggiore vs chirurgia minore-media).

**Materiale di studio:** Le variabili considerate sono state: l'età, il sesso, la durata della degenza, il tipo di intervento chirurgico, l'utilizzazione del recupero intraoperatorio di sangue, l'emodiluizione, il numero e i giorni di permanenza dei drenaggi posizionati, l'entità delle perdite ematiche nel postoperatorio, l'insorgenza di complicanze, la necessità di reintervento ed il tasso di mortalità perioperatoria e complessiva. Tra le variabili mediche abbiamo inserito la terapia medica di supporto (somministrazione di ferro, acido folico, eritropoietina ed albumina) e gli esami ematochimici al momento del ricovero, in sede intraoperatoria, in I giornata postoperatoria ed alla dimissione.

**Risultati:** Sono state individuate nei 2 gruppi differenze statisticamente significative nel totale delle perdite ematiche postoperatorie ( $p < 0,00001$ ), nell'insorgenza di complicanze ( $p = 0,0122$ ) e nei valori dell'Hgb intraoperatoria ( $p = 0,0197$ ), in I giornata postoperatoria ( $p = 0,0028$ ) ed alla dimissione ( $p = 0,0100$ ).

**Discussione:** Gli obiettivi di un programma di chirurgia senza sangue si prefiggono di: 1) minimizzare le perdite di sangue, mediante la riduzione dell'anemia iatrogena e la diminuzione delle perdite ematiche intraoperatorie; 2) migliorare la produzione di sangue mediante somministrazione di eritropoietina, ferro, acido folico; 3) migliorare la gittata cardiaca con alternative alla trasfusione di sangue, quali i cristalloidi, i colloidi ed i sostituti del sangue; 4) aumentare il contenuto di ossigeno; 5) diminuire il metabolismo basale. Abbiamo focalizzato vantaggi e svantaggi delle varie metodiche consigliate, tra le quali le più interessanti sono rappresentate

dall'emodiluizione normovolemica e dal recupero intraoperatorio di sangue, indispensabile in urgenza.

**Conclusioni:** Determinante è la stretta collaborazione tra chirurgo, anestesista e trasfusioneista nell'ambito di un centro di riferimento che garantisca esperienza, organizzazione, professionalità, rispetto per la volontà dei pazienti e soprattutto bassi tassi di morbi-mortalità, come quelli riportati dalla nostra esperienza.

**Parole chiave:** Chirurgia senza sangue, emodiluizione, eritropoietina, Testimoni di Geova.

### Bibliografia

- 1) Alsop K.S., Condie R.M.: *Current status of hemoglobin based resuscitative fluid: a review*. Lab Med, 18:444-8, 1987.
- 2) Anagnoston A., Shade S., Ashinaz M.: *Effect of protein deprivation on erythropoiesis*. Blood, 50:1093-1097, 1977.
- 3) Atabek U., Alvarez R., Pello M.J.: *Erythropoietin accelerates hematocrit recovery in post-surgical anemia*. Am Surg, 61:74-77, 1995.
- 4) Bennet D.R., Shulman I.A.: *Practical issues when confronting the patients who refuses blood transfusion therapy*. Am J Clin Pathol, 107:S23-S27, 1997.
- 5) Blumberg N., Heal J.M.: *Perioperative blood transfusion and solid tumor recurrence*. Cancer Invest, 5:615, 1987.
- 6) Burrows L., Tarter P.: *Effect of blood transfusion on colonic malignancy recurrence rate*. Lancet, Sept. 1982.
- 7) Chernow B., Salem M., Stacey J.: *Blood conservation. A critical care imperative*. [Editorial], Crit Care Med, 19:313-4, 1991.
- 8) Culkin Mann M., Votto J., Kambe J., Mc Namee M.J.: *Management of the severely anemic patient who refuses transfusion: lessons learned during the care of a Jehovah's Witness*. Ann Int Med, 117:1042-1048, 1992.
- 9) Davis N.J., Jennings J.J., Harris W.H.: *Induced hypotensive anesthesia for total hip replacement*. Clin Orthop, 101:93-98, 1974.
- 10) Dudrick S.J., O'Donnell J.J., Raleigh D.P.: *Rapid restoration of red blood cell mass in severely anemic surgical patients who refuse transfusion*. Arch Surg, 120:721-726, 1985.
- 11) Edwards J.D., Nightingale P., Wilkins R.G., Faragher E.B.: *Hemodynamic and oxygen transport response to modified fluid gelatin in critically ill patients*. Crit Care Med, 17:996-8, 1989.
- 12) Glover J.L., Broadie T.A.: *Intraoperative transfusion*. World J. Surg, 11:60, 1987.
- 13) Goodnough L.T., Bodner M.S., Martin J.W.: *Blood transfusion and blood conservation: cost and utilization issues*. Am J Med Qual, 34:259, 1994.
- 14) Gould S.A., Rosen A.L., Shegal L.R., Langdale L.A., Krause L.M.: *Fluosol-DA as a red-cell substitute in acute anemia*. N Engl J Med, 314:1653-6, 1986.
- 15) Gramolini R., Chiarioni S., Pastorelli D., Girelli G.: *SAOMA. Scheda di applicazione ottimale delle metodiche di autotrasfusione*. Ann Ital Chir, LXX, 5:749-757, 1999.
- 16) Harp J.R., Wollman H.: *Cerebral metabolic effects of hyperventilation and deliberate hypotension*. Br J Anaesth, 45:256-258, 1975.
- 17) Hess J.R., Winslow R.M.: *Red cells substitutes*. In Anderson K.

- C., Ness P.M. eds.: *Scientific Basis of transfusion medicine: implications for clinical practice*. Philadelphia, Pa, W.B. Saunders, 815-842, 1994.
- 18) Keipert D.E., Minkovitz J., Chang I.M.: *Crosslinked stroma free polyhemoglobin as a potential blood substitute*. Int J Artif Organs, 5:383-385, 1982.
- 19) Klimberg I., Sirois R.: *Intraoperative autotransfusion in urologic oncology*. Arch Surg, 121:1326, 1986.
- 20) Koestner J.A., Nelson L., Morris J.A., Safcsak K.: *Use of recombinant human erythropoietin (r-HnEPO) in a Jehovah's Witness refusing transfusion of blood products: a case report*. J Trauma, 30:1406-1408, 1990.
- 21) Kruskall M.S.: *Alternatives to homologous transfusion*. In Anderson K.C., Ness P.M., eds: *Scientific Basis of transfusion Medicine: implications for clinical practice*. Philadelphia, Pa, W.B. Saunders, 797-814, 1994.
- 22) Kruskall M.S., Yomtovian R., Dzik W.H.: *On improving the cost-effectiveness of autologous blood transfusion practices*. Transfusion, 34:259, 1994.
- 23) Lichtenstein A., Eckhart W.F., Swanson K.J.: *Unplanned intraoperative and postoperative hemodilution: oxygen transport and consumption during severe anemia*. Anesthesiology, 69:119-122, 1988.
- 24) Lockwood D.N., Bullen C., Machin S.J.: *A severe coagulopathy following volume replacement with hydroxyethyl starch in a Jehovah's Witness*. Anaesthesia, 43:391-3, 1988.
- 25) Madura J.A.: *Use of erythropoietin and parenteral iron dextran in a severely anemic Jehovah's Witness with colon cancer*. Arch Surg, 128:1168-1170, 1993.
- 26) Messmer K.: *Compensatory mechanisms for acute dilutional anemia*. Bibl Thca Haemat, 47:31, 1981.
- 27) Messmer K.: *Hemodilution*. Surg Clin North Am, 55:659-678, 1975.
- 28) Messmer K., Sunder-Plassmann L., Kloevekorn W.P., Holper K.: *Circulatory significance of hemodilution: rheologic changes and limitations*. Adv Microcirc, 4:1-77, 1972.
- 29) Mishler J.M.: *Synthetic plasma volume expanders: their pharmacology, safety and clinical efficacy*. Clin Hematol, 13:75-92, 1984.
- 30) Nelson C.L., Bowen W.S.: *Total hip arthroplasty in Jehovah's Witnesses without blood transfusion*. J Bone Joint Surg (Am), 68:350-353, 1986.
- 31) Nelson C.L., Fontenot J.H.: *Ten strategies to reduce blood loss in orthopedic surgery*. Am J Surg, 170:64S-68S, 1995.
- 32) Partridge B.L., Abrams J.H., Bazemore C., Rubin R.: *Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit*. Crit Care Med, 18:1177-1179, 1990.
- 33) Pool R.: *Slow going for blood substitutes*. Science, 250:1655-6, 1990.
- 34) Race D., Dedichen H., Shenk W.G.: *Regional blood flow during dextran induced normovolemic hemodilution in the dog*. J Thorac Cardiovasc Surg, 53:578-586, 1967.
- 35) Roderwski W.: *Modern oxigen carriers: state of art 1990*. Materia Medica Polona, 22:3-7, 1990.
- 36) Rose D., Coutsoptides T.: *Intraoperative normovolemic hemodilution*. J Surg Research, 31:375, 1981.
- 37) Segredo V., Matthay M.A., Sharma M.L.: *Prolonged neuromuscular blockade after long-term administration of vecuronium in two critically ill patients*. Anesthesiology, 72:566-570, 1990.
- 38) Smoller B.R., Kruskall M.S.: *Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults*. N Engl J Med, 314:1233-5, 1986.
- 39) Spence R.K.: *Perfluorocarbons in the twenty-first century: clinical applications as transfusion alternatives*. In: *Artificial Cells, Blood Substitutes and Immobilization Biotechnology*. 23:367-380, 1995.
- 40) Spence R.K., McCoy S., Costabile J., Norcross E.D., Pello M.J., Alexander J.B.: *Fluosol DA-20 in the treatment of severe anemia: a randomised, controlled study of 46 patients*. Crit Care Med, 18:1227-30, 1990.
- 41) Takaori M., Kuroki T.: *Preoperative hemodilution for autotransfusion*. Bibl Thca Haemat, 47:270, 1981.
- 42) Thompson R., Rich J., Chemlick F., Nelson W.: *Evolutionary changes in the electrocardiogram of severe progressive hypothermia*. J Electrocardiol, 10:67-70, 1977.
- 43) Vazeery A.K., Lunde O.: *Controlled hypotension in hip joint surgery*. Acta Ortop Scand, 50:433-437, 1979.
- 44) Victorino G., Wisner D.H.: *Jehovah's Witnesses: unique problems in a unique trauma population*. J Am Coll Surg, 184:458-468, 1997.
- 45) Westenskow D.R., Jordan W.S.: *Changes in oxygen consumption induced by fentanyl and thiopentane during balanced anaesthesia*. Can Anesth Soc J, 5:18-21, 1978.

## Commento

## Commentary

Dott. Alberto D'AMATO

Ricercatore Chirurgia Generale

II Facoltà Medicina e Chirurgia

Università "La Sapienza" di Roma

*L'evoluzione ed i progressi delle pratiche chirurgiche si possono valutare con diversi tipi di indicatori: i parametri classici (mortalità e morbilità) sono inadeguati a valutare aspetti più sofisticati che le nuove acquisizioni da un lato e la moderna sensibilità etica e morale dall'altro permettono di prendere oggi in esame.*

*Il rispetto di credenze filosofiche e/o religiose diventa, nelle evolute società occidentali, parametro di valutazione dell'efficienza (anche in termini etici) di un sistema sanitario.*

*Un bell'esempio di approccio positivo e scientificamente corretto ad un problema pratico che si presenta con sempre maggior frequenza nella quotidianità chirurgica ci viene dal gruppo del Prof. Carboni con questo lavoro equilibrato ed attuale.*

*Equilibrato perché analizza, grazie ad un disegno metodologico tanto semplice quanto efficace, l'esperienza maturata in un reparto di chirurgia generale che con pragmatismo si è posto il problema della chirurgia senza sangue.*

*Attuale perché non può sfuggire come il background culturale che anima lo studio nasca nell'ambito di una cultura della tolleranza e di un'etica della comprensione degna della migliore tradizione di solidarietà espressa dalla medicina italiana.*

*Il lavoro si basa sull'applicazione clinica estesa dei moderni concetti del risparmio del sangue [1, 2] e della chirurgia atraumatica o gentile [3] che permettono di economizzare al massimo e di sfruttare al meglio le condizioni di partenza e le disponibilità di ogni singolo paziente. Di interesse assoluto il compendio proposto dagli autori sulle metodiche perseguibili per raggiungere l'obiettivo (chimera?) della chirurgia senza sangue nella tabella conclusiva.*

*Alla fine della lettura, viene da pensare che andrebbe proposto l'impiego di questo insieme di comportamenti preventivi, metodiche accurate ed attenzioni chirurgiche a tutti i malati eligibili e non solo ad un piccolo gruppo di religiosi che ne fanno espressa richiesta.*

*I termini della questione divengono subito economici e saremmo quindi tentati di chiedere agli Autori di continuare nel loro impegno inserendo nel disegno dello studio (obbligatoriamente prospettico) un gruppo di controllo omogeneo formato da pazienti trattati in ottica tradizionale.*

*Diverrebbero pertanto preziosi a) il confronto in termini di efficacia (mortalità morbilità) dei due diversi approcci; b) il saldo analitico del rapporto dei presunti maggiori costi sostenuti con gli attesi benefici ottenuti.*

*Development and progress in surgical techniques can be evaluated according to different indicators: traditional parameters (mortality and morbidity) are, indeed, insufficient to assess more sophisticated aspects pointed out by both new acquisitions and modern ethical and moral feeling.*

*In Western developed countries, the respect for philosophical and/or religious beliefs becomes the new parameter to judge the efficiency of health system (also in ethical terms).*

*The balanced and up-to-date study of Professor Carboni's team is a good example of a positive and scientifically correct approach to a topical problem which is more and more frequent in surgical practice.*

*It is balanced because it examines, through a simple and effective methodological design, the experience gained in a department of general surgery where the attempt was made to solve the problem to perform bloodless surgery.*

*It is up-to-date as the cultural background of this study issues from a culture of tolerance and an ethics of understanding worthy of the best tradition of solidarity of the Italian medicine.*

*The study is based upon the broad application of modern concepts of blood saving and atraumatic or gentle surgery which allow to better save and exploit the starting condition and availabilities of each patient. Furthermore, the compendium concerning the different methods useful to achieve the (chimerical?) goal of bloodless surgery, suggested by the authors in the last Table of the article, is very interesting.*

*The reading of this article leads us to think that all these preventive behaviours, accurate methods and surgical care should be proposed to all eligible patients and not only to a small group of religious who expressly ask for.*

*Because of the economic implications concerning the use of this method, we will be tempted to ask the authors to carry on their research by including in their necessarily perspective trial an homogeneous group of control made of patients usually treated by traditional procedure. Therefore, it could be very important a) to compare the efficacy (mortality and morbidity) of these two different approaches; b) to assess the analytic balance of the relation between estimated higher cost and expected benefits.*

## **Bibliografia**

- 1)Mercuriali F, Inghilleri G.: *Proposal for an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy.* Curr Med Res Opin, 13 (8):465-78, 1996.
- 2)Gramolini R., Chiarioni S., Pastorelli D., Girelli G.: *S.A.O.M.A. Scheda di applicazione ottimale delle metodiche di autotrasfusione.* Ann It Chir, LXX, 5: 749-757, 1999.
- 3)D'Amato A., Ferrazza G., Solinas S., Pronio A.M., Montesani C., Ribotta G.: *Use of autologous blood in General Surgery.* Hepato-Gastroenterology, 47(6):1241-1244, 2000.

*Autore corrispondente:*

Dott. Delia PROPOSITO  
Viale di Valle Aurelia, 92 M  
00167 ROMA