





Il sangue è UN TESSUTO LIQUIDO, complesso e specializzato, del sistema circolatorio. Peso specifico compreso tra 1,055 a 1,065 gr/cm³ ed un pH compreso tra 7,3 e 7,4. La quantità totale di sangue circolante dipende da peso corporeo, età e sesso ed è circa il 7,7% del peso corporeo. Ne consegue che in una persona adulta il volume di sangue varia tra 5 e 6 litri.

Il sangue nell'organismo ha le seguenti funzioni:

- * trasporta gas disciolti portando ossigeno dai polmoni ai tessuti e anidride carbonica dai tessuti ai polmoni
- * distribuisce elementi nutritizionali
- * trasporta i prodotti del catabolismo dai tessuti periferici ai siti di eliminazione come i reni
- * Trasporto enzimi e ormoni a specifici tessuti-bersaglio;
- * Regola il pH e la composizione elettrolitica dei liquidi interstiziali in ogni parte del corpo
- * Emostasi
- * Partecipa alla termoregolazione

Componenti del sangue

Il sangue è formato da due principali componenti:

Una parte liquida, il plasma, che costituisce il 55-60% del volume del sangue;

Una serie di cellule specializzate "elementi figurati" presenti in sospensione nel plasma

(globuli rossi, globuli bianchi, piastrine).

Mediamente questi elementi corpuscolari rappresentano il 40-45%

delsangue.



Il plasma

90% H₂O proteine, ormoni, sostanze nutritive Gas, ioni (sodio, cloruro, calcio, potassio, magnesio) Le sostanze presenti in quantità maggiore sono le proteine, principalmente di tre tipi:

- 1. le albumine, con importanti funzioni osmotiche;
- 2. le globuline. Esse includono:
- 3. il fibrinogeno, fondamentale nella coagulazione del sangue. Le proteine plasmatiche contribuiscono a mantenere costantemente a 7,4 il pH del sangue (funzione tampone); per l'organismo, inoltre, esse rappresentano una riserva di proteine importante e, soprattutto, immediatamente disponibile.

Elementi Figurati

I globuli rossi

LA FUNZIONE PRINCIPALE DEI GLOBULI ROSSI è il trasporto dell'ossigeno.

I globuli bianchi

Sono i responsabili delle difese immunitarie dell'organismo.

Le piastrine

Svolgono un ruolo essenziale nel processo di coagulazione.

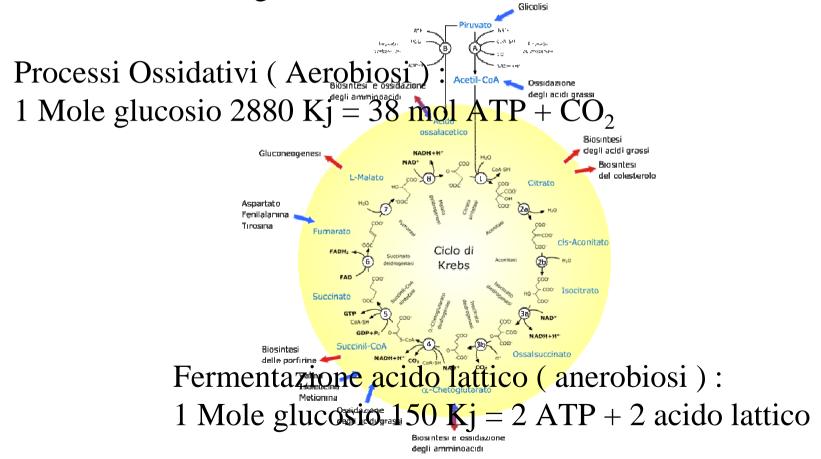
Sangue

```
7,6 % p.c. ...... 5/6 Kg ( 5/6 l )
Plasma (55%) ... 3-3.3 Kg ( 3 l )
Globuli Rossi ...4,5-6 milioni / mm<sup>3</sup>
(1 litro = 10<sup>6</sup>mm<sup>3</sup>)
4,5*10<sup>6</sup>*10<sup>6</sup>*2.8 = 12,6 * 10<sup>12</sup>
13/16*10<sup>3</sup> miliardi di globuli rossi
```

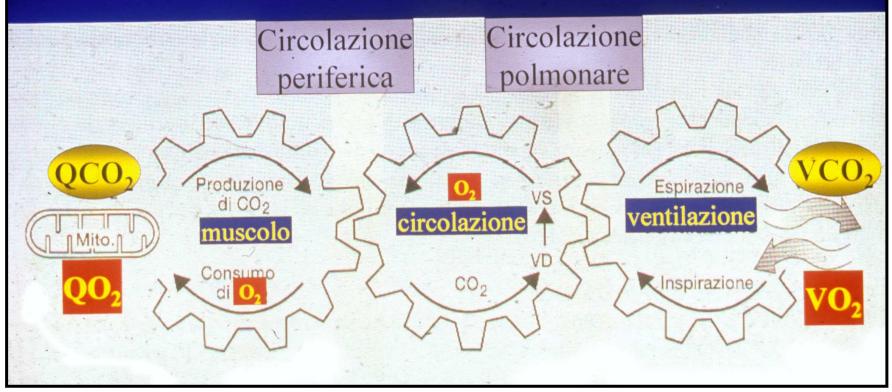
Emoglobina (proteina che lega l'ossigeno) 14 -18 uomo 12 -16 donna

Sistema biologico organizzato che necessità di continuo apporto di energia esterna per mantenere il suo stato di entropia e quindi di vita.

Energia = AdenosinaTriFosfato = ATP



Ventilazione Circolazione Respirazione tissutale



Fase tissulocellulare

Fase circolatoria

Fase alveolocapillare Fase ventilatoria

Strada dell' O₂

Ventlazione

Rifornimento O₂ e Rimozione CO₂ dagli Alveoli (Ventilazione - Polmone)

Diffusione alveolo-capillare

Ossigenazione e decapneizzazione del sangue (integrità della membrana AC)

Contenuto di O2

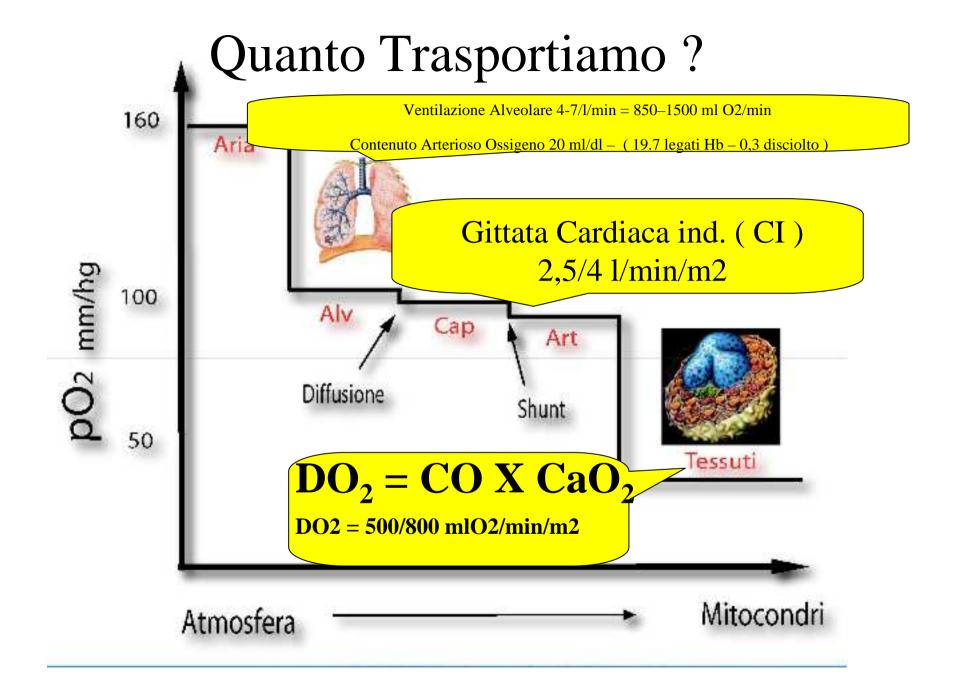
O₂ disciolto e O₂ di Hb (Hb 99,7 % - O2 dosciolto 0,3%)

Trasporto

Cardiac Ouput

Cessione

Dipende dalla estrazione di ossigeno dall'HB



Disponibilità di ossigeno (DO2)

(Può aumentare notevolmente)
500 -800 ml/min/m2
10000 ml/min/m2

Quanto Ossigeno Serve?

Metabolismo basale = 50 Kcal/ora/m²

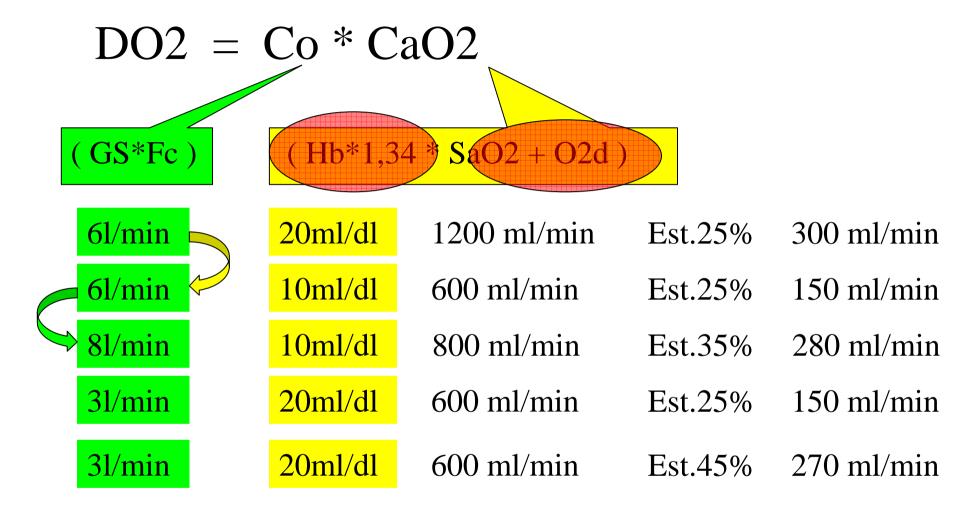
Ossigenazione tissutale minima

120-140 ml/min/m²

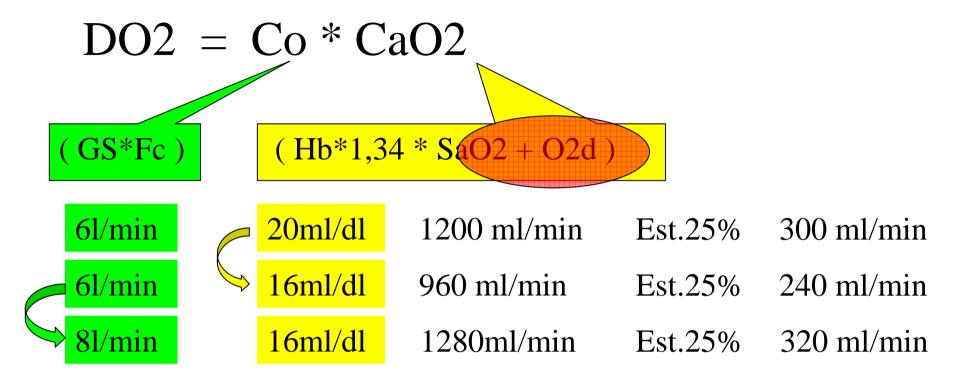
Ha un limite massimo VO2 MAX

3500 ml/min/m2 - 4500 ml/min/m2

Estrazione di ossigeno = DO2/VO2 = 25-30 % (può aumentare fino a 80%)



La discesa dell'Hb da 15 mg/dl a 7.5 mg/dl determina una riduzione di circa il 50% del contenuto di CaO2.



Riduzione della P_{SO} (aumentata affinità)

La discesa dell'Hb da 15 mg/dl a 7.5 mg/dl determina una riduzione di circa il 50% del contenuto di CaO2, mentre la discesa della PaO2 da 90 mm/hg a 45 mm/hg determina una riduzione solo di circa il 20% del CaO2

Where is the problem?

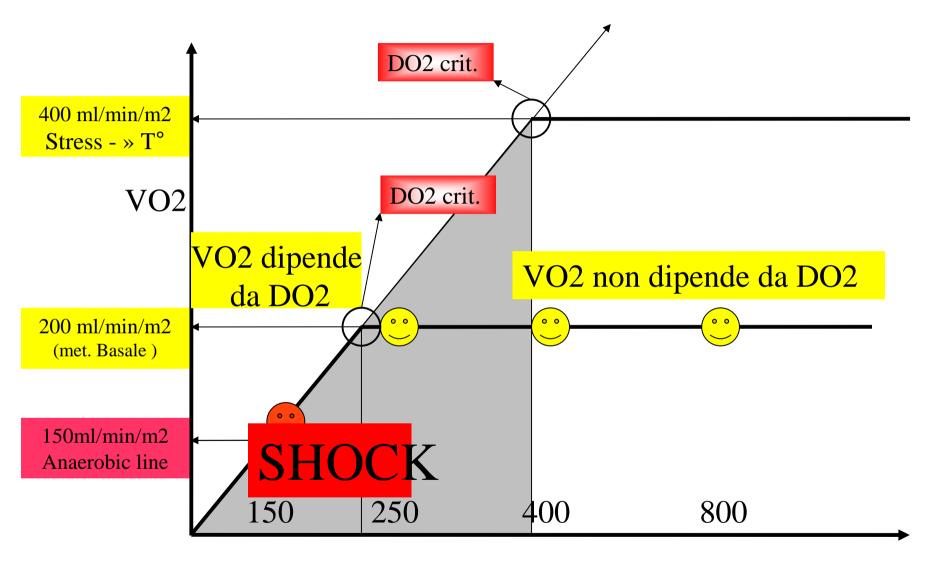
it works all right no problem

INCAPACITA' DEL
SISTEMA DI FORNIRE
UNA
QUANTITA'ADEGUATA DI
OSSIGENO COME
SUBSTRATO PER I
FABBISOGNI
METABOLICI TESSUTALI

QUANDO L'APPORTO DI OSSIGENO (DO2) DIMINUISCE RIMANENDO COSTANTE IL METABOLISMO, I TESSUTI INIZIALMENTE RISPONDONO AUMENTANDO L'ESTRAZIONE DELL'OSSIGENO. IN QUESTO MODO IL CONSUMO DI OSSIGENO (VO2) RESTA COSTANTE FINCHE'L'ESTRAZIONE NON RAGGIUNGE UN VALORE MASSIMO. SE DO2 DIMINUISCE AL DI SOTTO DI QUESTO LIVELLO CRITICO (DO2crit.) ANCHE VO2 DIMINUISCE CIOE' VO2 DIVIENE DIPENDENTE DA DO2 QUANDO DO2 E INFERIORE A DO2crit IL CONSUMO DI OSSIGENO E'REGOLATO DALLA DISPONIBILITA'E NON DAI FABBISOGNI METABOLICI **DEFICIT DI OSSIGENO**

QUANDO SI REALIZZA UN DEFICT DI OSSIGENO SI
OSSERVA UN AUMENTO DEL METABOLISMO
ANAEROBIO CON INCREMENTO DI ACIDO LATTICO.
SE IL DEFICIT E' PROLUNGATO SI RIDUCONO I
DEPOSITI DI ENERGIA PER LA CELLULA (ATP) CON
PROGRESSIVA ALTERAZIONE DEL FUNZIONAMENTO
DELLE POMPE IONICHE DI MEMBRANA E
CONSEGUENTE DANNO CELLULARE





DO2 = ml/min/m2

CLASSIFICAZIONE EVOLUTIVA DELLO SHOCK

DA UN PUNTO DI VISTA CLINICO LO SHOCKSI DIVIDE IN TRE STADI:

• SHOCK INIZIALE O REVERSIBILE = MECCANISMI COMPENSATORI ELIZIONANTI NO DANNO ORGANI VITA

Time is life

• II

MICR

ZIONI

ripresa protratta e comparsa spesso di insufficienza di uno o più organi)

• SHOCK TARDIVO OD IRREVERSIBILE = DANNI IRREVOCABILI AI TESSUTI (terapia energica non previene il decesso)

Crtitically ill pazient

Paziente Acuti e Gravi

Deficit Attuale o Potenziale di una o più funzioni vitali

Che necessita di sostegno e/o monitoraggio dei sistemi danneggiati

Spesso hanno importanti deficit cardiocircolatori:

- danno cardiaco acuto (IMA)
- Scompenso cardiaco acuto
- Cardiopatia preesistente sottoposti a Chirurgia Maggiore
- Infezioni

Frequentemente presentano Deficit Respiratori:

- COPD riacutizzati
- Polmoniti
- Insuff. Resp. Cronica sottoposti a chirurgia maggiore
- Traumi

Quasi sempre hanno insufficienze cardiorespiratorie che richiedono supporti terapeutici avanzati (ventilazione meccanica – farmaci inotropi o contropulsatore aortico - dialisi) per mantenere sufficienti le funzioni vitali......

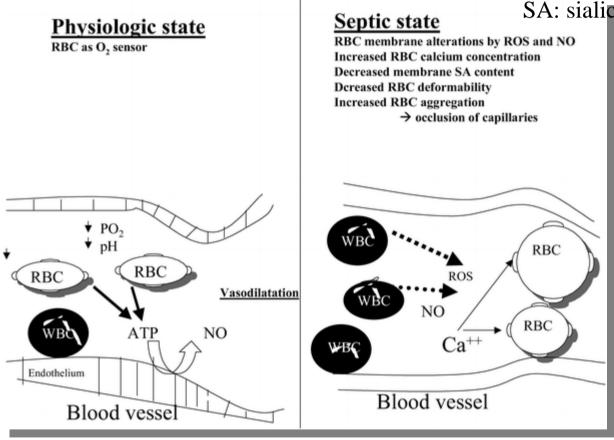


Red blood cell rheology in sepsis

ROS: reactive oxygen species

NO: nitric oxide

SA: sialic acid



SHOCK STATES





La DO₂ nel paziente critico può essere fortemente compromessa

GNVS < CUMERAT FILITA'

La VO₂ nel paziente critico settico dipendende dalla DO₂

It is PROBLEM

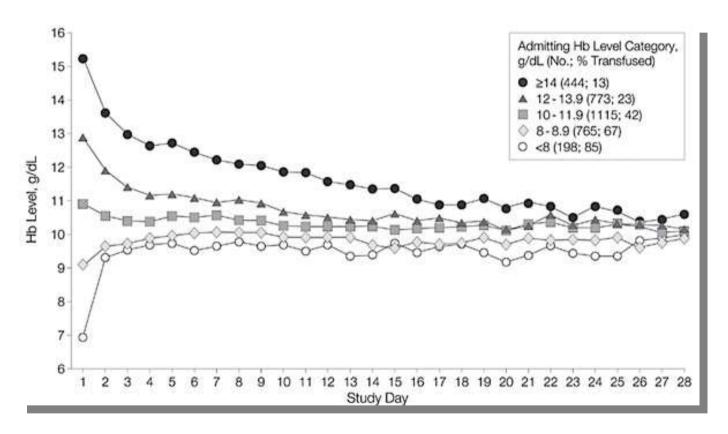
qualsiasi evento che alteri una di queste variabili favorisce l'insorgenza di uno stato di shock.

Anemia nel paziente critico

- Più del 90 % dei pazienti critici hanno valori di emoglobina subnormali dal 3° giorno di ammissione in ICU (Corwin HL. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350)
- Questa anemia persiste durante la degenza, con o senza trasfusioni (Corwin HL. Crit Care Med 2004; 32:39–52)

Anemia and blood transfusion in critically ill patients.

Vincent JL et al. *JAMA* 2002; 288:1499–1507



Course of Hemoglobin (Hb) Patterns by Admitting Hb Level Category (Numbers do not total 3534 because of missing data)

Cause di Anemia nel Paziente Critico

- * Perdita di globuli rossi
 - Prelievi per test diagnostici
 - * Sanguinamento gastroinestinale occulto
 - * Terapie dialitiche
 - ***** Interventi chirurgici
 - * Danni traumatici
- * Ridotta eritropoiesi
 - * Ridotta produzione di eritropoietina endogena
 - * Ridotta efficacia della eritropoietina
 - * Alterato metabolismo del ferro
 - * Effetto inibitorio delle citochine infiammatorie

Cause di Anemia nel Paziente Critico

- Perdita di globuli rossi
 - * Prelievi per test diagnostici
 - Sang Corwin et al. CHEST 1995
 - Tera
 Volume medio prelievi: 61-70 mL/giorno
 - Inter = 49% del sangue trasfuso
 - 29% delle trasfusioni senza indicazioni
 - Danni u aumauci
- Ridotta Vincent et al. JAMA 2002
 - Rido Volume medio prelievi: 41,1 mL/giorno
 - Rido
 - Correlazione positiva, statisticamente significativa, con punteggio SOFA
 - Effetto inibitorio delle citochine infiammatorie

Prevalenza dell'anemia nel paziente critico (grandi studi prospettici)

- ► Hebert PC, et al. Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. Crit Care 1999; 3:57-63 (TRICC group Canada)
- ➤ Vincent JL, et al: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:1499–1507 (ABC study-Western Europe)
- ➤ Corwin HL, et al: The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—Current clinical practice in the United States. Crit Care Med 2004; 32:39–52

	TRICC group (Canada '99)	ABC Trial (West. Eur. '02)	CRIT Study (USA '04)
N° pazienti	5298	3534	4892
Hb media all'ammissione (g/dL)	9,9±2,2	11,3±2,3	11,0±2,4
Percentuale pazienti trasfusi (%)	25	37	44,1
N° medio di trasfusioni/paziente (unità)	4,6±6,7	4,8±5,2	4,6±4,9
Hb media pretrasfusione	8,6±1,3	8,4±1,3	8,6±1,7
Durata media della degenza in ICU (gg)	4,8±12,6	4,5	7,4±7,3
Mortalità in ICU (%)	22	13,5	13,0
Mortalità ospedaliera (%)	-	20,2	17,6
APACHE II all'ammissione (media)	18±11	14,8±7,9	19,7±8,2

TRICC: Transfusion Requirements in Critical Care [Hebert PC]; ABC: Anemia and Blood Transfusion in Critical Care [Vincent JL]; CRIT Study [Corwin HL]

Modif. da:Napolitano LM: Critical Care 2004; 8:S1-S8

STUDIO TRICC (Transfusion Requirement In Critical Care)

Ad oggi l'unico trial prospettico randomizzato di grandi dimensioni 25 unità di terapia intensiva coinvolte, con 838 pazienti arruolati Confronto fra due soglie di Hb per la decisione a trasfondere, rispettivamente 7 e 10 g/dL

Outcome considerato: mortalità totale ed a 30 giorni

Risultato:

Dimostra pari efficacia, in termini di mortalità, del regime più restrittivo (con l'unica eccezione dei pazienti con IMA o angina instabile); addirittura miglior outcome nei pazienti under 55 yr e con APACHE II ≤ 20

Hébert PC e Coll: N Engl J Med 1999, 340:409



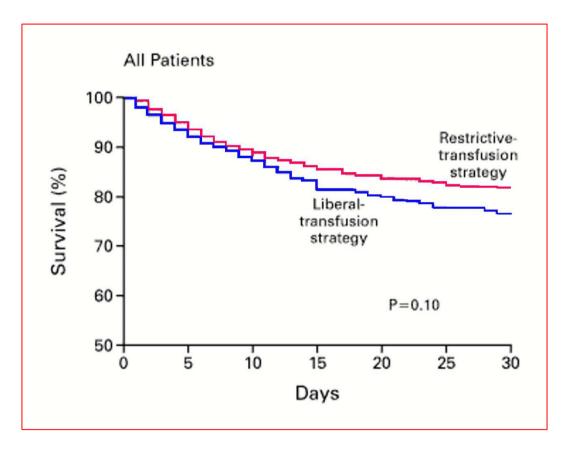
A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical JOURNAL of MEDICINE Trial of Transfusion Requirements in Critical Care

Hébert PC, et al. for the Canadian Critical Care Trials Group

1999;340(6):409-417

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE STUDY PATIENTS.*

Characteristic	RESTRICTIVE- TRANSFUSION STRATEGY (N=418)	LIBERAL- TRANSFUSION STRATEGY (N=420)
Male sex — no. (%)	269 (64)	255 (61)
Age — yr	57.1 ± 18.1	58.1 ± 18.3
APACHE II score†	20.9 ± 7.3	21.3 ± 8.1
Multiple-organ-dysfunction score‡	7.4 ± 3.5	7.6 ± 3.6
No. of organs failing — no. (%)		
0	108 (26)	95 (23)
1 2	175 (42) 100 (24)	203 (48) 83 (20)
3	30 (7)	29 (7)
>3	5/1)	10 (2)
Primary diagnosis — no. (%)		
Respiratory disease	118 (28)	124 (30)
Cardiovas cular disease	76 (18)	94 (22)
Trauma	85 (20)	80 (19)
Gastrointestinal disease	58 (14)	64 (15)
Sepsis	23 (6)	18 (4)
Neurologic abnormality	26 (6)	13 (3)
	3 5	3 5
Other	32 (8)	27 (6)
Operating room or recovery room	104 (39)	141 (54)
Emergency department Another ward	67 (16) 112 (27)	82 (20) 113 (27)
Another hospital	58 (14)	64 (15)
Other	17 (4)	20 (5)
Interventions in ICU — no. (%)	210 (02)	
Mechanical ventilation	340 (81)	346 (82)
Pulmonary-artery catheter Dialysis	141 (34) 21 (5)	150 (36) 18 (4)
Oxygen-delivery variables	(-/	(-/
Hemoglobin — g∕dl§	8.2 ± 0.7	8.2 ± 0.7
Red-cell transfusion — units¶	2.5±6.5	2.3±4.6
Total fluid intake — ml Vasoactive drugs — no. (%)**	3947±2209 153 (37)	3986±1707 154 (37)
Lactate — mmol/liter††	1.8±1.8	1.8±2.1



A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care

Hébert PC, et al. for the Canadian Critical Care Trials Group

Conclusions

A restrictive strategy of red-cell transfusion is at least as effective as and possibly superior to a liberal transfusion strategy in critically ill patients, with the possible exception of patients with acute myocardial infarction and unstable angina.

REVISIONE SISTEMATICA STUDI CLINICI SULLA SOGLIA TRASFUSIONALE

10 studi controllati e randomizzati 1780 pz

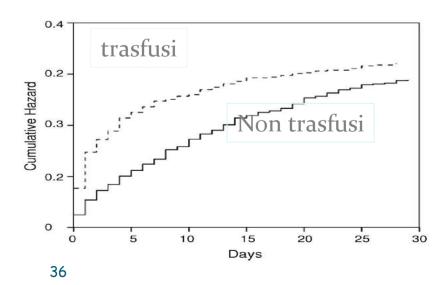
Nella strategia restrittiva <u>riduzione</u> trasfusione del 42%
Nella strategia liberale <u>aumento</u> 40% del sangue trasfuso
Ematocrito –5,6% nella strategia restrittiva
Mortalità, incidenza di eventi cardiaci e morbilità
immodificati nelle due strategie.

- Quasi unanimamente dagli studi più recenti si evince che il paziente critico che riceve trasfusioni di CONCENTRATO DI EMAZIE è soggetto a maggiori complicanze: infezione, danno d'organo, complicanze polmonari, aumentata mortalità.
- Il95% dei pazienti ricoverati in ICU dopo il 3 giorno di ricovero hanno valori di emoglobina pi bassi del normale.
- Anche nel paziente cardiaco la trasfusione liberale sembra non portare vantaggi in termini di mortalità

Vincent J.L. et al. Anesthesiology (2008) 108: 31
Are Blood Transfusions Associated with Greater Mortality Rates?

SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients)
Multicenter observational study (2002) in 198 EU ICU, 3147 pat. Substudy
Logistic Regression Model Used to Calculate the Propensity Score
Age, Liver cirrhosis, Cancer, surgical, sepsis
ICU stay, mortality rate, but more severly ill

This observational study does not support the view that blood transfusions are associated with increased mortality rates in acutely ill patients.



Red blood cell transfusion studies in sepsis

Study	Patients	n	RBC Transfusion	Hgb Change, g/dL	Findings
Gilbert et al. 1986 (17)	Septic adults	17	Estimated to achieve hemoglobin 10–12 g/dL	$8.6 \pm 1.9 \text{ to } 1012$	↑ DO ₂ ; ↑ VO ₂ only in patients with increased lactate (thermodilution measurements)
Mink and Pollack 1990 (18)	Septic shock (2 mos-6 yrs)	8	8–10 mL/kg over 1–2 hrs	10.2 \pm 0.8 to 13.2 \pm 1.4	↑ DO ₂ but VO ₂ not increased (thermodilution measurements)
Lucking et al. 1990 (19)	Septic children (4 mos–15 yrs with VO ₂ < 180)	7	10– 15 mL/kg over 1 – 3 hrs	9.3 \pm 1.4 to 12.4 \pm 0.7	↑ DO ₂ and ↑ VO ₂ (thermodilution measurements)
Conrad et al. 1990 (20)	Septic shock (1–77 yrs)	19	591 mL over 4.2 $\pm~0.5$ hrs	8.3 \pm 0.3 to 10.7 \pm 0.3	↑ DO ₂ ; but VO ₂ not increased (thermodilution measurements)
Steffes et al. 1991 (21)	Septic adults (postoperative or posttrauma)	21 (27 studies)	1 or 2 units at 2 hr/unit	9.3 \pm 1.1 to 10.7 \pm 1.5	↑ DO ₂ in all; ↑ VO ₂ only if normal lactate; ↑ intrapulmonary shunt fraction (thermodilution measurements)
Silverman and Tuna 1992 (22)	Septic adults	19	2 units	8.4 ± 0.5 to 10.6 ± 0.5 (normal pHi), 8.6 ± 0.3 to 10.8 ± 0.3 (low pHi)	↑ DO ₂ ; but VO ₂ not increased in patients with normal or low pHi (thermodilution measurements)
Marik and Sibbald 1993 (23)	Septic adults	23	3 units over 90–120 mins	9.0 ± 7.8 to 11.9 ± 9.0	↑ DO ₂ but VO ₂ not increased; ↑ SVR, ↑ PVR, ↑ intrapulmonary shunt; ↓ pHi with older bood (thermodilution and indirect calorimetry measurements)
Lorente et al. 1993 (24)	Severe sepsis adults	16	800 mL over 90 mins	9.6 \pm 0.3 to 11.6 \pm 0.3	↑ DO ₂ , but VO ₂ not increased; ↑ SVR, ↑ PVR; dobutamine ↑ VO ₂ (thermodilution measurements)
Fernandes et al. 2001 (25)	Septic adults (Septic shock excluded)	10 (+5 control)	1 unit over 1 hr	9.4 \pm 0.5 to 10.1 \pm 0.8	DO ₂ and VO ₂ not increased; ↑ PVR; no change in lactate or pHi (thermodilution and indirect calorimetry measurements)

DO2, oxygen delivery; VO2, oxygen consumption; SVR, systemic vascular resistance; PVR, pulmonary vascular resistance; pHi, gastric intramucosal pH.

Guideline for the use of red cell transfusion

British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2001

Transfusion trigger based on:

- Haemoglobin
 - If Hb > 10 g/dl transfusion is rarely indicated
 - If Hb < 7 g/dl transfusion is usually necessary
 - With Hb between 7 and 10 g/dl, clinical status, PvO₂ and Extraction Ratio are helpful in defining transfusion requirements
- Oxygen demand (consumption)

```
O_2 consumption = CO \times (C_aO_2 - C_vO_2)

O_2 delivery = CO \times C_aO_2

Extraction Ratio = (C_aO_2 - C_vO_2) / C_aO_2
```

ARRIVATI A QUESTO PUNTO LA DOMANDA SORGE SPONTANEA

SIAMO SICURI CHE QUANDO TRASFONDIAMO EMAZIE
CONCENTRATE
AUMENTIAMO IL CONTENUTO ARTERIOSO DI
OSSIGENO.....??

SIAMO CERTI CHE SIA Hb IL PARAMETRO DA SEGUIRE PER TRASFONDERE IL MALATO?????

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians



Severe Sepsis and Septic Shock: Should Blood Be Transfused To Raise Mixed Venous Oxygen Saturation?

Vinayak Jha and Guillermo Gutierrez

Chest 2007;131;1267-1269 DOI 10.1378/chest.06-2891

Guideline for the use of red cell transfusion

British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2001

Parameters

- Clinical findings
- The haemoglobin concentration

Conclusions

There are no reliable parameters to guide the need for red cell transfusion. The decision depends on the:

- Cause of anaemia
- Severity
- Chronicity
- Patient's ability to compensate for anaemia
- Likelihood of further blood loss
- Need to provide same reserve before the onset of tissue hypoxia
- Risks of transfusion balanced against the perceived benefits

ISTITUTO SUPRIORE DI SANITA' 2004

Conclusione : La decisione se trasfondere un paziente dipende innanzitutto dalla valutazione clinica, considerando la capacità del paziente di aumentare il cardiac output e l'estrazione di O2, le necessità metaboliche tissutali ed il potenziale rischio di complicanze. La concentrazione di Hb rappresenta solo una delle variabili da considerare. Ad eccezione delle situazioni di emergenza occorre rivalutare il paziente dopo ogni singola trasfusione di sangue omologo al fine di minimizzare l'impiego di emazie da donatore. Le trasfusioni di sangue omologo si effettuano sempre dopo la reinfusione di tutto il sangue autologo e dopo aver corretto con soluzioni di cristalloidi o di colloidi l'eventuale ipovolemia associata.

Alternative all'emotrasfusione:

Accettare valori di Hb più bassi



In soggetti sani, coscienti e a riposo

la riduzione della concentrazione di Hb a **50 g/L** non produce evidenza di inadequato TO2 sistemico, come accertato dalla mancanza di cambiamenti del V'O2 e della concentrazione di lattato nel plasma.

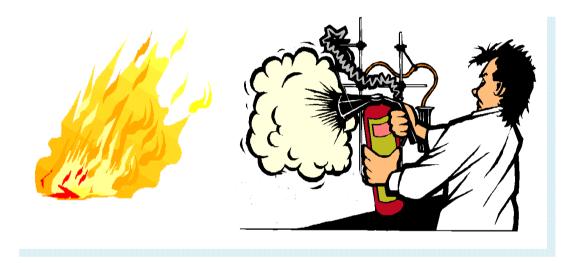
Emotrasfusione

Strategie Alternative

- Limitare le perdite
- Accettare valori di Hb più bassi
- Usare sangue autologo
- Aumentare la PaO₂ e la disponibilità di O₂
- Ridurre le richieste di O₂
- Incrementare la produzione di Hb
- Sostituti dell'Hb

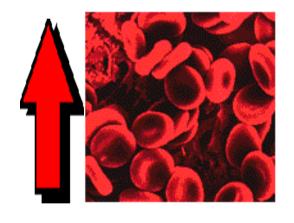
Alternative all'emotrasfusione:

Ridurre il consumo di ossigeno



- Controllo della temperatura
- > Sedazione
- Supporto meccanico della ventilazione
- **>** ...

Alternative all'emotrasfusione: Aumentare la produzione di Hb



- Eritropoietina ricombinante
- Ferro
- Folati e Vitamina B12
- Nutrizione parenterale totale

Per riassumere

Qualunque sia la causa dello shock, il rapido ripristino ed il mantenimento di una adeguata ossigenazione tessutale è Fondamentale per la sopravvivenza del paziente!!!!

Cosa facciamo noi

Nella valutazione dell'ossigenazione tissutale nessuno dei monitoraggi disponibili, da solo, è ideale.

Non Trasfondiamo il paziente anemico

Trasfondiamo il paziente con Do2 insufficiente rispetto Vo2

Quando abbiamo utilizzato ogni altro mezzo a disposizione e..

Abbiamo la ragionevole certezza che i benefici superino i rischi

importante e correlato con aumentata estrazione di ossigeno.

Anche se si potrebbe pensare che le concentrazioni di lattati riflettano altre anomalie cellulari oltre al metabolismo anaerobio secondario ad ipossia, l'andamento dei livelli dei lattati rimane importante, quindi un incremento dei livelli di lattati è un segnale d'allarme

In assenza di importante insufficienza renale, la misurazione del deficit di basi può fornire un'utile indicazione di ossigenazione inadeguata.

L' infusione di Emazie Concentrate per incrementare la DO2 deve essere presa in considerazione come L'ULTIMA tra le risorse disponibili.

