

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**ANALIZA COMPARATIVĂ A METODELOR DE DIAGNOSTIC RAPID
AL TULBURĂRILOR DE COAGULARE PRECOCE POST-
TRAUMATICE ȘI UTILIZAREA ACESTORA ÎNTR-UN GHID DE
INTERVENȚIE TERAPEUTICĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. GRINȚESCU IOANA-MARINA**

**Student-doctorand:
BĂETU ALEXANDRU-EMIL**

2024

Cuprins

Lucrări științifice publicate

Abrevieri și simboluri

Introducere

PARTEA GENERALĂ	1
1. Elemente de fiziopatologie	1
1.1. Coagularea fiziologică.....	1
1.2. Coagulopatia indusă de traumă	5
1.3. Endoteliopatia asociată traumei.....	8
1.4. Disfuncția trombocitară asociată traumei	15
1.5. Deficitul de generare a trombinei	23
1.6. Deficitul de fibrinogen.....	25
1.7. Hiperfibrinoliza	27
1.8. Autoheparinizarea.....	30
CONTRIBUȚII PERSONALE	33
2. Ipoteze de lucru și obiectivele generale	33
3. Metodologia generală a cercetării.....	35
3.1. Populația de studiu.....	35
3.2. Metoda de studiu	36
3.3. Analiza statistică.....	38
4. Analiza tromboelastometrică a fenotipurilor coagulopatiei la pacienții politraumatizați	40
4.1. Introducere	40
4.2. Tehnică	42
4.3. Aplicații în diagnosticul și tratamentul coagulopatiei induse de traumă.....	43
4.4. Materiale și metode	47
4.5. Rezultate.....	48
4.6. Discuții.....	74

4.7. Concluzii	77
5. Studiul valorii prognostice a markerilor de activare endotelială și contribuție trombotică în traumatismele cranio-cerebrale	78
5.1. Introducere	78
5.2. Materiale și metode	81
5.3. Rezultate.....	84
5.4. Discuții.....	92
5.5. Concluzii	95
6. Studiul valorii prognostice a markerilor de activare imună în continuumul inflamație-coagulopatie din traumatismele toracice	97
6.1. Introducere	97
6.2. Materiale și metode	99
6.3. Rezultate.....	102
6.4. Discuții.....	112
6.5. Concluzii	116
7. Concluzii și contribuții personale.....	117
7.1. Concluzii	117
7.2. Contribuții personale	118
8. Bibliografie	121

ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

ACP- proteina C activată

aPCC- concentrat complex de protrombină activat

aPTT- timpul de tromboplastină parțial activat

ARDS- sindrom de detresă respiratorie acută

AT- antitrombină

CIRP- cold-inducible RNA-binding protein

DAMPs - damage-associated molecular patterns

EOT- endotheliopathy of trauma

EPCR- receptorul endotelial pentru proteina C

HMGB1- high mobility group box 1 protein

INR- international normalised ratio

mtDNA - ADN mitochondrial

NETs- capcane extracelulare neutrofilice

NO – oxid nitric

PAI-1 – inhibitorul activatorului plasminogenului

PAMPs - pathogen-associated molecular patterns

PCC- concentrat complex de protrombină

PLAs- platelet-leukocyte aggregates

PT- timpul de protrombină

RAGE- receptorul pentru produși finali de glicozilare avansată

ROTEM – tromboelastometrie rotațională

SHINE - shock induced endotheliopathy

TAFI- inhibitorul fibrinolizei activabil de trombină

TBI- traumatic brain injury

TEG – tromboelastografie

TF- factorul tisular

TIC - trauma induced coagulopathy

TLR- toll-like receptor

t-PA – activator de tip tisular al plasminogenului

u-PA- activatorul de tip urokinază al plasminogenului

u-PAR- receptorul u-PA

vWF- factorul von Willebrand

INTRODUCERE

Cea mai recentă analiză a stării de sănătate a populației lumii, obiectivată prin statistica Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors (GBD) din 2021, clasează leziunile posttraumatice pe locul al treilea atât în rândul cauzelor de mortalitate, cât și de morbiditate. La nivel mondial, în 2021 au fost înregistrate 608 milioane de noi cazuri și 4 milioane de decese (6,4% din totalul deceselor) de cauză traumatică (1). Conform Organizației Mondiale a Sănătății, în 2019, în România, 9.546 pacienți au decedat secundar traumatismelor, dintre aceștia 7.423 de bărbați și 2.123 de femei, aproximativ 30% cu vârste cuprinse între 35 și 54 de ani și circa 38% între 55 și 74 de ani (2). În pofida evoluției favorabile a indicatorilor de mortalitate și morbiditate în ultimii 20 de ani, leziunile traumatice continuă să reprezinte o importantă problemă de sănătate publică la nivel național.

Descrierea originară a mecanismelor etiopatogenice ale traumei în raport cu mortalitatea a evidențiat o distribuție trimodală în cele mai multe sisteme de sănătate, reprezentată prin: decese imediate - survenite în mai puțin de o oră de la evenimentul traumatic (produse de leziuni majore, cel mai frecvent la nivelul sistemului nervos central, al cordului sau al marilor vase – formal incompatibile cu supraviețuirea), rapide – ce apar în decursul primelor ore (produse de leziuni severe, dar cu potențial de recuperare; cel mai frecvent secundare hemoragiei majore) și tardive – ce apar la zile, săptămâni sau luni de la momentul traumatismul (datorate complicațiilor septice, tromboembolice sau disfuncției organice multiple) (3). Atât progresele în diagnosticarea și tratamentul acestor pacienți, cât și evoluția globală a sistemelor de sănătate, ce a permis îmbunătățirea accesului la îngrijiri de sănătate de o complexitate crescută, a condus la concentrarea populației vizate în rândul celei de-a doua categorii. Astfel, tratamentul prompt și eficient al tulburărilor hemostatice posttraumatice devine obligatoriu pentru reducerea mortalității imediate, precum și a reducerii morbidității. Este estimat că 25% dintre pacienții cu leziuni posttraumatice severe dezvoltă o formă de coagulopatie indusă de traumă (*trauma-induced coagulopathy* - TIC), ce asociază o mortalitate cuprinsă între 35 și 50%. O parte semnificativă din acestea reprezintă decese prevenibile sau potențial prevenibile, explicând interesul colectivului de cercetare pentru această temă (4).

Deși extensivă, literatura de specialitate nu a reușit încă să ofere răspunsuri la toate întrebările legate de TIC. Mai mult decât atât, o serie de noi întrebări au apărut ca urmare a aprofundării înțelegerii mecanismelor fiziopatologice, a creșterii performanței tehnice - tradusă

în creșterea capacității de detecție și analiză a unor elemente moleculare necaracterizate anterior, respectiv a creșterii capacității de analiză a informației prin tehnici de inteligență artificială (5).

În partea generală, lucrarea de față își propune descrierea mecanismelor fiziopatologice ale TIC, a metodelor de diagnostic, screening, prevenție și tratament, așa cum sunt cunoscute în literatura de specialitate actuală. Prezentarea succintă a mecanismelor coagulării fiziologice

În partea specială este prezentat managementul TIC folosind un algoritm ghidat de analiza tromboelastometrică rotațională a cheagului (ROTEM), dezvoltat în cadrul Clinicii de Anestezie și Terapie Intensivă din cadrul Spitalului Clinic de Urgență București, un centru de referință pentru îngrijirea pacientului politraumatizat în România.

Obiectivele cercetării au fost multiple: caracterizarea demografică exhaustivă a populației adulte politraumatizate admise în centrul terțiar antemenționat, în perioada 2019-2023; analiza comparativă a testelor vâscoelastice și a testelor clasice de coagulare în populația țintă; prezentarea noului algoritm și a celor anterior utilizate, preluate din literatură; identificarea unor fenotipuri ale TIC ce beneficiază de tratament dedicat; identificarea unor markeri necostisitori, ușor accesibili clinicianului, cu valoare predictivă, pentru principalele tulburări hemostatice specifice TIC; familiarizarea colectivului Clinicii cu tehnicile vâscoelastice; optimizarea și standardizarea managementului TIC prin utilizarea de rutină a analizei tromboelastometrice în Clinică.

Acest studiu prospectiv, descriptiv are o serie de limitări inerente tipului de analiză.

În primul rând, prin excluderea pacienților cu patologii și/sau tratamente cronice susceptibile de a influența mecanismele coagulării fiziologice și, implicit pe cele ale coagulării în context de traumă, am asigurat omogenitatea lotului studiat și am crescut probabilitatea ca TIC să fie într-adevar responsabilă pentru modificările observate. Cu toate acestea, prin prisma creșterii speranței de viață – tradusă prin îmbătrânirea populației generale, se conturează un nou profil al pacientului politraumatizat, care nu este “în plină stare de sănătate aparentă” anterior evenimentului. Din păcate, acest grup nu a fost inclus în analiza noastră, deși este din ce în ce mai prezent în practica noastră. Firește, sunt necesare studii dedicate analizei acestor pacienți.

În al doilea rând, datele preluate vor fi folosit analizele uzuale disponibile în Spitalul Clinic de Urgență București, ce fac parte din standardul de îngrijire a pacientului politraumatizat ce prezintă sângerare acută, însă nu pot fi considerate exhaustive în ceea ce privește diagnosticul, fie el și clasic, al nenumăratelor tulburări posibile ale hemostazei. Mai mult decât atât, o serie

de elemente diagnostice, precum analiza extinsă a profilului imun prin determinarea valorilor citokinelor sau analiza endoteliopatiei prin determinarea produșilor de degradare glicocaliceala fie nu sunt deloc disponibile practicii clinice curente, fie sunt greu disponibile, prin prisma costurilor ridicate, a duratei îndelungate de prelucrare sau a condițiilor tehnice particulare necesare acesteia. Această limitare se concretizează în imposibilitatea unei analize comparative a markerilor celulari cunoscuți și validați pentru diferite fenomene patofiziologice, în traumă sau în alte patologii, cu markerii derivați pe care i-am analizat, dar care, în final, reprezintă doar o extensie a înțelegerii fiziopatologice, susceptibilă erorii la mai multe niveluri.

În al treilea rând, deși studiul a presupus urmărirea pacienților până la externare și a adunat date relevante despre evoluția acestora pe tot parcursul spitalizării, considerăm că urmărirea de mai lungă durată, după externare, este necesară pentru aprecierea impactului medical, psihosocial și economic al TIC. Din păcate, nu am dispus de resursele umane sau materiale demarării unui studiu de o asemenea amploare, însă extinderea perioadei de supraveghere posttraumatică nu poate decât să îmbogățească înțelegerea actuală a unor mecanismelor complexe.

Nu în ultimul rând, analiza de față a ridicat o serie de întrebări, iar în unele cazuri s-a concretizat în emiterea unor ipoteze demne de a fi teme pentru studii viitoare. Deși nu este o limitare, conform accepțiunii termenului, ci, mai degrabă un regret personal al autorului, lipsa unui registru național de traumă aduce după sine imposibilitatea analizei comparative a datelor obținute, a validării lor în alte populații de pacienți politraumatizați din București și din România, precum și a utilizării lor pentru studii suplimentare.

PARTEA GENERALĂ

1. ELEMENTE DE FIZIOPATOLOGIE

1.1 COAGULAREA FIZIOLOGICĂ

În urma unui traumatism, procesele de reparare vasculară debutează cu formarea unui cheag hemostatic bogat în trombocite și fibrină. Odată redobândită integritatea structurală și funcțională a vasului, cheagul este prelucrat de sistemele fibrinolitice pentru a permite restabilirea fluxului sangvin normal. Suma reacțiilor locale și sistemice desfășurate în acest scop descrie hemostaza fiziologică. Complexitatea TIC rezidă din interacțiunile unice între mecanismele declanșate de trauma propriu-zisă, cauzele asociate resuscitării și statusul preexistent al pacientului (6). O scurtă prezentare a proceselor fiziologice va servi drept referință pentru înțelegerea modificărilor survenite în TIC.

1.1. COAGULOPATIA INDUSĂ DE TRAUMĂ

Cele mai recente ediții ale “Ghidului european de management al hemoragiei masive și coagulopatiei secundare traumei” reiterează complexitatea coagulopatiei, rezultată din interacțiunile unice dintre pacient, traumă și cauze asociate resuscitării (6,7).

Pacientul prezintă o serie de particularități precum vârsta, comorbiditățile, tratamentul medicamentos de fond, anomaliile genetice etc. ce stau la baza unui profil pro sau anticoagulant preexistent traumei. Trauma propriu-zisă duce la distrucție tisulară, hemoragie, șoc, cu consecința hipoperfuziei ce se traduce fiziopatologic printr-o endoteliopatie sistemică. La acest nivel, mecanisme precum activarea sistemului nervos simpatic, lezarea glicocalixului, autoheparinizarea, răspunsul inflamator, disfuncția trombocitară, scăderea activității factorilor coagulării, hiperfibrinoliza etc. se vor cumula cu diminuarea factorilor coagulării prin pierdere și prin consum. Suplimentar, factori ce țin de măsurile de resuscitare precum diluția factorilor coagulării, hipotermia și acidoza contribuie la disfuncțiile menționate. Fiecare dintre aceste elemente constituie un potențial punct de oprire în cercul vicios al coagulopatiei induse de traumă, o direcție de cercetare diagnostică și o posibilă țintă terapeutică (4,6,7).

1.1.1. Mecanismele TIC – hipoperfuzia și leziunile tisulare

Șocul hemoragic duce la pierderea cantitativă de elemente sangvine și de factori ai coagulării, precum și la diminuarea marginației trombocitare ca urmare a modificărilor reologice induse de anemie. Reducerea acută a volumului circulant prin hemoragia posttraumatică necontrolată eficient de mecanismele fiziologice va duce la scăderea debitului cardiac și, în final, la reducerea volumului de oxigen livrat, în condițiile unui consum tisular de oxigen crescut. Redistribuția sângelui către țesuturile cu necesar metabolic crescut și creșterea ratei de extracție tisulară a oxigenului sunt mecanisme rapid epuizate, astfel că hipoperfuzia și hipoxia determină comutarea la metabolismul anaerob. Datoria de oxigen progresivă duce la acumulare de acid lactic, radicali de oxigen și fosfați anorganici, epuizarea rezervelor energetice celulare și eliberarea de *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) sau alarmine, ce stimulează sistemul complementului, inițiază și întreține sindromul de răspuns inflamator sistemic. Leziunile tisulare izolate, neînsoțite de șoc, sunt asociate cu un fenotip hipercoagulabil, însă, dimpreună, leziunile tisulare și șocul determină activarea maladadaptivă a celulelor endoteliale, a trombocitelor și a sistemului imun și induc fenotipul hipocoagulabil al TIC (8).

1.1.2. Mecanismele TIC – cauze asociate resuscitării

Elementelor endogene descrise anterior li se adaugă o serie de factori externi implicați în evoluția TIC: hipotermia, hipocalcemia, acidoza și hemodiluția (8). Corectarea promptă a acestor tulburări este o condiție preliminară restabilirii unei hemostaze eficiente. Persistența lor este asociată cu o resuscitare suboptimă, ce se traduce în niveluri crescute de morbi-mortalitate.

Hipoperfuzia contribuie la acidoza metabolică ce este întreținută ulterior de resuscitarea cu volume mari de soluții cristaloidă, coloide sau de unii conservanți și metaboliți din produsele de sânge. Acidoza determină perturbarea activității hemostatice normale a factorilor coagulării, afectează cantitativ și calitativ trombocitele, stimulează hiperfibrinoliza, reduce generarea de trombină, polimerizarea fibrinei și în final stabilitatea cheagului (9). Valoarea inițială a excesului de baze este un predictor independent de mortalitate în rândul pacienților cu șoc hemoragic (10).

Hipotermia ($T < 35^{\circ}\text{C}$) este un factor de risc independent pentru sângerare și deces la

pacientul traumatizat. Efectele hipotermiei includ disfuncție trombocitară, reducerea funcției factorilor de coagulare și fibrinoliză (6). Actual, în absența traumatismelor cerebrale (traumatic brain injury – TBI), este recomandată prevenția activă a hipotermiei, atingerea și menținerea normotermiei (7).

O valoare scăzută a calciului seric ionizat la admisia unui pacient traumatizat reprezintă un predictor de mortalitate, iar persistența hipocalcemiei la 24h prezice necesarul transfuzional mai bine decât nivelul fibrinogenului, al trombocitelor sau pH-ul (9). Calciul are un rol esențial în cadrul coagulării, contribuind la aderența trombocitară și la activarea factorilor coagulării dependenți de vitamina K (4). Nivelurile reduse ale calciului seric ionizat se datorează în primul rând chelator al citratului prezent în produsele de sânge.

Administrarea nejudicioasă de soluții cristalinoide, coloide și chiar de produse sangvine poate determina agravarea coagulopatiei prin efectul de diluție a factorilor de coagulare, precum și prin agravarea endoteliopatiei. Progresele în înțelegerea fiziologiei vasculare au dus la elaborarea modelului Michel-Weinbaum sau a principiului Starling revizuit, care subliniază rolul glicocalixului în echilibrul fluidic și explică fenomenul de autodiluție sau autotransfuzie a aproximativ 500 ml lichid interstițial, ce poate contribui la TIC (4,11,12).

„Triada letală” din traumă reunește coagulopatia, acidoza și hipotermia, la care s-a adăugat ulterior hipocalcemia (13). Pe măsură ce efectul lor a devenit mai ușor de controlat, cercetările au evidențiat o nouă „triadă letală”, ce include coagulopatia, complementopatia și endoteliopatia. Pacienții politraumatizați ce prezintă semne de disfuncție simultană a acestor sisteme au o mortalitate semnificativ crescută (14).

1.1.3. Mecanismele TIC – particularitățile pacientului

Factorii demografici, socio-economici, culturali sau religioși au o influență greu de cuantificat asupra producerii TIC, însă imposibil de ignorat în realitatea managementului clinic al unui pacient traumatizat.

Evoluția TIC este influențată de starea de sănătate preexistentă a pacientului, în special atunci când preexistă defecte de hemostază datorate factorilor genetici (boala von Willebrand, hemofilie A, hemofilie B, hemofilie C sau alte deficiențe înnăscute de factori ai coagulării) sau dobândiți (graviditate, disfuncție renală, disfuncție hepatică, tratament medicamentos cu substanțe anticoagulante, antiagregante, imunosupresoare), precum și de extremele de vârstă

(15).

Excesul estrogenic fiziologic în populația feminină este potențial responsabil pentru statusul procoagulant protectiv pentru TIC descris în unele studii, fără a impune o particularizare a managementului TIC în funcție de gen (4).

1.1.4. Fenotipurile TIC – hipocoagulabilitate și hipercoagulabilitate

Mecanismele ce determină fenotipul hipocoagulabil sunt hiperfibrinoliza, disfuncția trombocitară – calitativă și cantitativă, deficitul de fibrinogen și deficitul de generare a trombinei. La polul opus, fenotipul hipercoagulabil cuprinde hipofibrinoliză sau *fibrinolysis shutdown*, activare trombocitară, hiperfibrinogenemie și exces de generare a trombinei. *In vivo*, fenomenele pot fi intricate, dând naștere unor fenotipuri mixte (4).

Proteina C activată pare a avea un rol dual, inițial în întreținerea fenotipului hipocoagulabil, iar tardiv celui hipercoagulabil, asociat cu complicații tromboembolice și septice. Niveluri scăzute de PAI-1 au fost documentate ca urmare creșterii nivelurilor de ACP secundar hipoperfuziei induse de traumă. Consecința practică este lipsa inhibiției t-PA, deci hiperfibrinoliză. Cu toate acestea, se consideră că deficitul de PAI-1 este unul dintre responsabili, însă principala cauză a excesului de t-PA este eliberarea masivă de la nivel endotelial, ca răspuns la acțiunea catecolaminelor, respectiv a vasopresinei, în contextul SHINE (4,16,17).

Trecerea de la fenotipul hipocoagulabil la cel hipercoagulabil este documentată la majoritatea pacienților ce dezvoltă TIC și apare cel mai frecvent în intervalul de 6-24h de la momentul traumatismului (16).

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

2. IPOTEZE DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Analizele epidemiologice naționale și internaționale continuă să semnaleze că traumatismele și, mai cu seamă acelea ale căror extindere, severitate lezională și consecințe multiorganice le încadrează în rândul politraumatismelor, reprezintă o cauză importantă de mortalitate prevenibilă și morbiditate în rândul populației active. Totodată, este cunoscut că cele mai multe dintre decesele precoce înregistrate în rândul acestor pacienți sunt în directă legătură cu fenomenele hemoragice. Acestea survin fie ca urmare a unor sângerări masive, al căror control nu este obținut, în pofida intervențiilor prompte ale salvatorilor laici și apoi prin cele specializate ale echipajelor prespitalicești, fie prin amorsarea mecanismelor coagulopatiei induse de traumă, ale cărei diagnostic și tratament revin echipei spitalicești, *trauma team*, ce implică medicul anestezist-reevimator, cel mai frecvent din poziția de manager de caz. Cu rare excepții, supraviețuirea unui eveniment hemoragic major inițial este urmată de instalarea coagulopatiei (2,18,19).

Astfel, ipotezele principale ale a acestei lucrări, alcătuită din trei studii complementare, sunt următoarele:

- Primul pas în reducerea mortalității intraspitalicești și a morbidității reprezintă identificarea coagulopatiei induse de traumă cu celeritate și eficiență, sub forma unui algoritm diagnostic;
- Diferitele fenotipuri ale coagulopatiei induse de traumă necesită măsuri terapeutice dedicate, ce pot fi structurate sub forma unui algoritm terapeutic;
- *Patternul* lezional este în strânsă legătură cu consecințele sistemice ale traumatismului, inclusiv al fenotipului coagulopatiei.

Testarea acestor ipoteze s-a concretizat sub forma a trei studii, ale căror obiective generale sunt reprezentate de:

- **Studiul I - Analiza tromboelastometrică a fenotipurilor coagulopatiei la pacienții politraumatizați:** *screeningul* tulburărilor de coagulare prezente la momentul admisieii în rândul pacienților politraumatizați, prin analiza tromboelastometrică a unei probe de sânge integral;
- **Studiul al II-lea - Studiul valorii prognostice a markerilor de activare endotelială și contribuție trombocitară în traumatismele cranio-cerebrale:** stabilirea indicațiilor

terapeutice pentru fiecare element al coagulopatiei sub forma unui arbore decizional, prin care asigură tratamentul fiecărui pacient cu produsele derivate de sânge în dozele potrivite, administrate în succesiunea și la momentul potrivite;

- **Studiul al III-lea - Studiul valorii prognostice a markerilor de activare imună în continuumul inflamație-coagulopatie din traumatismele toracice:** identificarea particularităților fenotipice ale coagulopatiei în traumatismele cranio-cerebrale și în traumatismele toracice.

Pornind de la dezideratele antemenționate, lucrarea de față a reușit să completeze literatura de specialitate cu elemente teoretice de noutate, supuse validării externe, dar, mai ales, să apropie cercetarea fundamentală de cea clinică, prin elaborarea, aplicarea și optimizarea unor algoritmi de diagnostic și tratament aplicabili în situații de urgență, la patul pacientului.

3. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

3.1. POPULAȚIA DE STUDIU

Din punct de vedere istoric, conceptul de politraumatism a suferit o serie de modificări în ceea ce privește definirea, astfel că, istoric, presupunea coexistența a cel puțin două leziuni traumatice în regiuni anatomice diferite, dintre care cel puțin una sau combinația acestora să fie amenințătoare de viață (20). În absența unui nivel satisfăcător de evidență și, mai ales, data fiind lipsa unor parametri obiectivi cuantificabili, ai severității lezionale, a apărut ca o necesitate revizuirea conceptului. Astfel, pornind de la analiza datelor din Registrul Național German de Traumă, a luat formă cea mai recentă definiție, Definiția de la Berlin. Pacienții vor fi fost admiși dacă au prezent leziuni posttraumatice multiple și au fost admiși în secții de terapie intensivă (20).

Particularitatea analizei de față este data de imaginea fiziopatologică aproape nealterată a mecanismelor fiziopatologice din trauma, întrucât Spitalul Clinic de Urgență București este un centru de referință în tratarea patologiei traumatice acute. Acest aspect explică nu doar bogăția și diversitatea cazurilor, dar și tendința generală resimțită în sistemele locale de urgență prespitalicească sau în spitalele regionale ce furnizează cazuri complexe de a nu interveni terapeutic atunci când nu este vital. Prin comparație cu alte sisteme medicale, mai ales cele în care managementul urgențelor civile a fost construit pe baza experienței militare, limitarea accesului prespitalicesc la o serie de resurse materiale, a căror importanță nu poate fi negată, a fost transformată într-o oportunitate de înțelegere a evoluției fiziopatologice firești.

3.2. METODA DE STUDIU

Studiile de față nu au avut nevoie de o strategie de randomizare, întrucât nu a fost testat un compus sau un medicament asupra unei populații specifice. După stabilirea atât a celor trei ipoteze de studiu dar și a datelor ce urmau a fi colectate s-a obținut aprobarea Consiliului de Etică al Spitalului Clinic de Urgență București pentru realizarea cercetării în conformitate cu Declarația de la Helsinki.

Astfel, cele trei studii componente ale acestei teze de doctorat sunt prospective și analitice, desfășurate în perioada 2019-2023.

Imediat, după admisia pacienților în Spitalul Clinic de Urgență București, au fost înregistrate datele demografice (sex, vârstă, greutate, index de masa corporală), date imagistice obținute la evaluarea prin computer tomografie stabilindu-se astfel un *pattern* lezional, analize specifice de laborator: hemogramă, profil biochimic uzual și coagulograma clasică. De asemenea, încă de la admisia pacientului în Secția de Terapie Intensivă a fost prelucrată o probă de sânge integral cu aparatul de trombelastrometrie rotațională (ROTEM Sigma). Astfel s-a obținut o imagine dinamică a tulburărilor de coagulare specifice pacientului politraumatizat, ce nu ar fi putut fi obiectivate de o coagulogramă clasică.

La analiza vâscoelastică a cheagului de sânge ne-am axat atât pe probleme citate frecvent în literatură cum ar fi: hiperfibrinoliza, deficitul de generare a trombinei, deficitul de fibrinogen și trombocitopatie, dar am încercat să obiectivăm și aspecte de detaliu: pattern-urile fibrinolitice și auto-heparinizare.

Pentru că ne-am dorit în definitiv o imagine fiziopatologică care să reflecte întocmai pacientul politraumatizat, cele trei studii au luat în considerare și aspecte integrante ale celorlalte aparate și sisteme, axându-ne asupra disfuncției cardio-circulatorii, disfuncției neurologice, necesarul transfuzional pentru sânge și derivate.

În primul studiu au fost incluși pacienți politraumatizați. Asupra lor s-a efectuat un screening al tuturor tulburărilor de coagulare constituente coagulopatiei induse de trauma multiplă și impactul lor asupra necesarului transfuzional și asupra elementelor de prognostic general.

Al doilea studiu a inclus doar pacienți care au suferit un traumatism cranio-cerebral moderat-sever și am reușit să descriu probleme specifice de coagulare apărute contextual. În acest studiu ne-am axat asupra contribuției trombocitare (PLTEM) la formarea cheagului și am folosit în premieră un scor de inflamație și leziune endotelială (EASIX). Ambii parametri au fost testați în scop prognostic.

Al treilea studiu concentrat asupra pacienților ce au suferit o traumă toracică reunește două axe de răspuns al organismului: inflamația și coagulopatia consecutivă. În acest caz a fost căutat activ un astfel de răspuns care să aducă beneficii de supraviețuire.

Fiecare metodologie de studiu este descrisă detaliat pe parcursul tezei.

3.3. ANALIZA STATISTICĂ

Programul statistic folosit a fost GraphPad Prism 10.3.

După stabilirea obiectivelor principale pentru fiecare studiu în parte, a fost determinată o metodologie statistică pentru a putea calcula mărimea necesară a lotului necesar. Acest lucru a fost efectuat astfel încât să reușim evitarea unui erori de tip I (alfa) selectând un nivel de semnificație ale testelor de 0.05, cu o putere de 80% (eroare de tip II- beta=0.2).

Pentru estimarea tipului de distribuție a datelor (normală/non-normală) am folosit testul D'Agostino-Pearson. Analiza univariată ulterioară a datelor a ținut cont întotdeauna de respectarea distribuției Gaussiene.

Pentru compararea diferenței dintre două medii, ale unor variabile cu distribuție normală, am folosit testul t, iar pentru date non-parametrice, am comparat medianele cu ajutorul testului Mann-Whitney. Prezentarea rezultatelor comparative ale datelor parametrice s-a făcut prin evidențierea mediilor cu deviațiile standard corespunzătoare. Pentru datele non-parametrice, a fost prezentată valoarea mediană și cuartilele 25% și 75%.

Pentru compararea diferenței dintre trei medii, ale unor date cu distribuție normală a fost folosit testul Ordinary One-Way Anova, iar rezultatele au fost prezentate în formă de medie și deviație standard. Ori de câte ori a fost necesar, s-a efectuat o comparație multiplă, folosind în acest caz o valoare ajustată a nivelului de semnificație. Pentru compararea diferenței dintre trei mediane a fost folosită analiza Kruskal-Wallis. Comparația multiplă în acest caz a "rank-urilor" a fost efectuată folosind testul Dunn.

Analizele de corelație au folosit coeficienții r (Pearson sau Spearman) în funcție de respectarea distribuției normale. O valoare a unui coeficient r de 0 exclude orice relație unidirecțională între doi parametri studiați. O valoare ce tinde spre 1, arată relația directă, iar spre -1 o relație inversă. Ori de câte ori a fost necesar, în vederea eficientizării analizei am folosit matrici de corelație sub forma de "heat map".

Curbele ROC au fost folosite pentru determinarea puterii de predicție a unei variabile dependente în ceea ce privește un eveniment căutat. Au fost stabilite cut-off-point-uri conform indicelui Youden, iar prezentarea acestora a fost însoțită de sensibilitatea și specificitatea determinate.

Analiza curbelor de supraviețuire (Kaplan-Meier) a fost efectuată cu ajutorul testului Mantel-Cox (log-rank). Influențarea supraviețuirii de către mai mulți parametri ce acționează simultan a fost estimată folosind analiza Cox-proportional hazard ratio.

Regresia liniară multiplă a fost folosită pentru a estima relația dintre variabilele dependente cantitative și două sau mai multe variabile independente.

Analizele statistice folosite pentru fiecare studiu în parte sunt detaliate în textul tezei.

4. ANALIZA TROMBOELASTOMETRICĂ A FENOTIPURILOR COAGULOPATIEI LA PACIENȚII POLITRAUMATIZAȚI

Analiza ROTEM este menită să răspundă la întrebarea „De ce sângerează acest pacient?”, astfel încât administrarea produselor de sânge ce nu sunt necesare să fie prevenite, iar a celor necesare să se realizeze în doza potrivită, la momentul potrivit și în ordinea potrivită. În fața unui pacient ce sângerează și prezintă o tromboelastogramă normală trebuie reevaluată o cauză chirurgicală a sângerării; în cazul tuturor pacienților ce sângerează vor fi corectate hipoperfuzia, anemia, hipotermia, hipocalcemia și acidoza în cel mai scurt timp, conform celor mai recente ghiduri de management al hemoragiei masive și coagulopatiei secundare traumei (Figura IV.1.) (7)

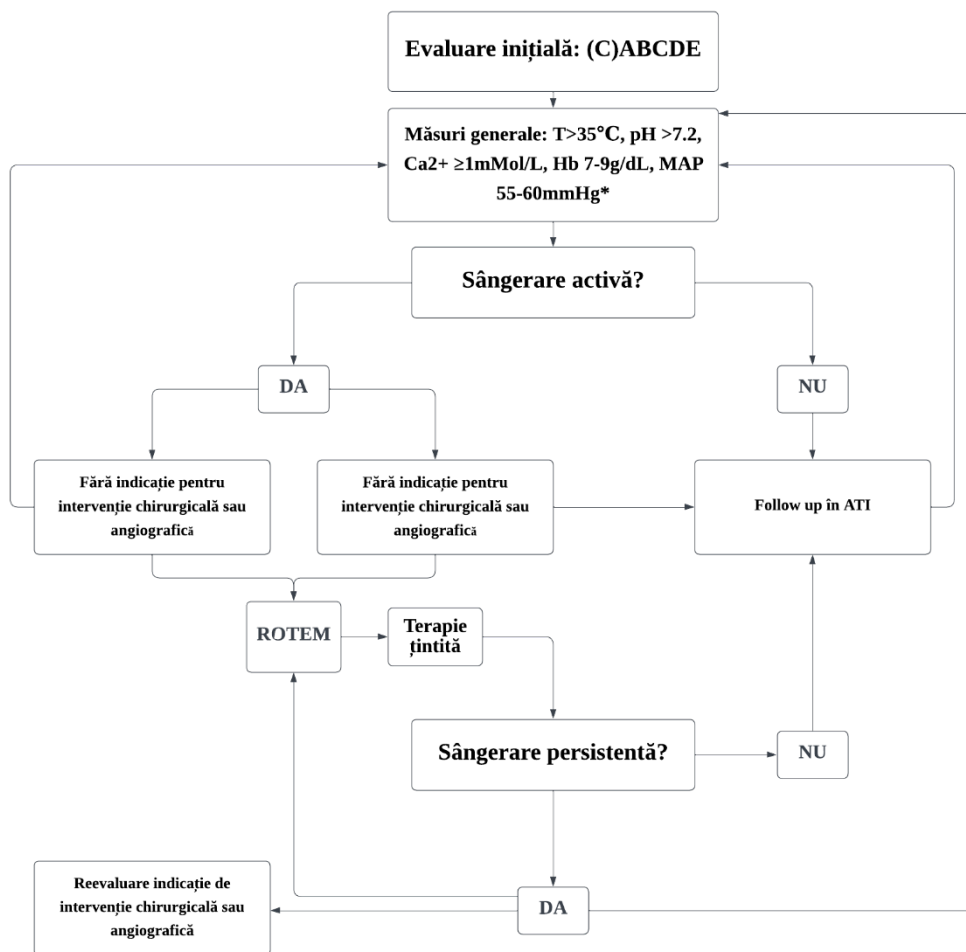


Figura IV.1. Algoritm de management al pacientului politraumatizat cu sângerare majoră. Adaptat după Spahn et al. (6)

4.1. MATERIALE ȘI METODE

Populația și designul studiului

Studiul de față este prospectiv, observațional și include pacienți admiși în Spitalul Clinic de Urgență București cu diagnosticul de politraumatism, conform criteriilor Berlin în perioada 2019 - 2023.

Criteriile de includere folosite au fost reprezentate de înrolarea doar a pacienților adulți (>18 ani), care au ajuns în Spitalul Clinic de Urgență București în primele șase ore de la evenimentul traumatic.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost identificarea TIC în rândul pacienților politraumatizați prin evidențierea fenotipurilor, folosind analiza ROTEM. Obiectivele secundare au inclus: analiza comparativă a profilului hemostazei evidențiat de testele clasice și ROTEM; analiza fenotipurilor TIC în funcție de date demografice, mecanisme de producere și elemente de diagnostic sau prognostic specifice traumei, respectiv date paraclinice. Realizarea acestor obiective a implicat analiza unor probe de sânge recoltate la admisie, prelucrate în cel mai scurt timp, ce reflectă același moment din evoluția pacientului traumatizat.

4.2. REZULTATE

Acest studiu a inclus pacienți (n=217, 129 bărbați și 88 femei) cu o vârstă medie de 43,43 ani și o deviație standard (IC 95%) de 15,45 ani. Chiar dacă criteriile de includere s-au bazat pe definiția de la Berlin, magnitudinea traumatismului a fost estimată folosind indexul de severitate lezional (ISS). Valoarea medie ISS a fost de $36,98 \pm 1,875$. Mecanismele fizice care au dus la traumatisme multiple au fost în mare parte accidente rutiere (58,25%, n = 127), urmate de căderile de la înălțime (19,40%, n = 42), accidentele de muncă (16,35%, n = 35) și accidentele sportive (6%, n = 13).

Profilul fibrinolizei nu s-a rezumat la identificarea hiperfibrinolizei (ML EXTEM > 15%), ci a fost completat prin obiectivarea fibrinolizei fiziologice (ML EXTEM 3-15%) și a deficitului de fibrinoliză – *fibrinolysis shutdown* (ML EXTEM < 3%). Am analizat o serie de date demografice și paraclinice în cele trei grupuri descrise conform profilului fibrinolizei (Tabel IV.2).

Tabel IV.2. Analiza comparativă a datelor demografice, clinice și paraclinice pentru cele trei grupuri studiate

Caracteristici	Grupul A - fibrinoliza fiziologică (n=90)	Grupul B - shutdown fibrinolic (n=79)	Group C- hiperfibrinoliza (n=48)	Valoare P
Vârsta (ani)	45.33±16.06	42.11±13.19	43.12±18.03	0.42
ISS (pct.)	31.53±10.69	37.97±11.91	38.41±9.15	<0.0001
IMC (kg/m ²)	26.11±4.20	27.11±3.90	27.04±3.40	0.23
Temperatură(°C)	35.62±0.74	35.52 ±0.72	35.31±0.91	0.11
pH*	7.32 (7.29-7.39)	7.28 (7.16-7.35)	7.21 (7.11-7.30)	0.03
Lactat seric (mmol/L)*	1.10 (0.60-2.10)	2.75 (1.50-4.40)	4.80 (3.20-6.10)	<0.0001
Exces de baze (mmol/L)*	-4.0 (-5.9- 2.4)	-11.45 (-14.00- -10.00)	-21.00 (-22.40- -18.90)	<0.0001
Bicarbonat seric (mmol/L)*	22.00 (21.00-24.00)	19.00 (15.25-22.00)	18.00 (14.00-21.00)	<0.0001
Hemoglobină (g/dL)*	10.50 (9.10-12.20)	8.40 (6.80-10.50)	8.30 (6.10-9.20)	<0.0001
Trombocite (x10 ⁹ /L)*	217.00 (141.00-281.00)	123.50 (92.25-195.30)	107.00 (88.50-127.00)	<0.0001
INR*	1.32 (1.21-1.72)	1.48 (1.32-2.24)	2.30 (1.60-3.80)	<0.0001
aPTT (s)*	35.40 (28.80-41.20)	33.50 (27.70-43.10)	48.90 (38.40-63.75)	<0.0001
Fibrinogen (mg/dL)*	241.00 (223.00-277.00)	193.00 (152.80-251.00)	112.00 (96.00-138.00)	<0.0001
MCF/EXTEM (mm)	59.17±10.19	48.78±15.43	43.83±10.59	<0.0001
MCE/EXTEM*	138.10 (112.80-170.30)	94.20 (65.32-143.90)	81.82 (61.29-104.10)	<0.0001

aPTT – timpul de tromboplastină parțial activată, IMC – indexul de masă corporală, INR - international normalized ratio, ISS – scorul de severitate lezional, MCF/EXTEM – fermitatea maximă a cheagului măsurată pe canalul EXTEM, MCE/EXTEM - elasticitatea maximă a cheagului măsurată pe canalul EXTEM

* Diferențele dintre grupuri au fost analizate folosind testul Kruskal-Wallis pentru date non-parametrice.

Considerat de multe ori ca fiind de fapt coagulopatia indusă de trauma multiplă, deficitul de generare a trombinei este în egală măsură ori rezultanta unei sângerări active ca urmare a evenimentului traumatic (denumită coagulopatie de consum), ori rezultanta unei resuscitări volemicе inițiale agresive ce o face să devină coagulopatie diluțională.

Diagnosticată cu ajutorul ROTEM, prezența unui deficit de generare a trombinei aduce prejudicii în ceea ce privește supraviețuirea pacienților. Analiza curbelor de supraviețuire (Kaplan-Meier), testul log-rank Mante-Cox pune în evidență atât decese timpurii prin hemoragie masivă, cât și tardive. Totuși, chiar dacă diferența dintre cele curbe de supraviețuire este

semnificativă statistic (Chi Square 3.97, $p=0.04$), ar fi cel puțin iresponsabil să trasăm o legătură de cauzalitate directă între acest fenotip al coagulării și mortalitatea de orice cauză. (Figura IV.9.)

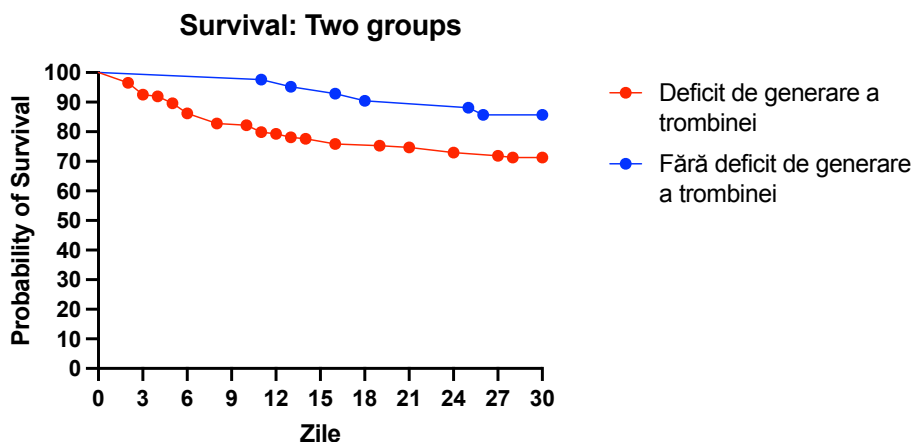


Figura IV.9. Analiza curbelor de supraviețuire ale întregului lot de studiu împărțit conform prezenței/absenței deficitului de generare a trombinei

Deficitul de fibrinogen la admisie cel mai important predictor al mortalității în TIC (4). Nivelurile scăzute de fibrinogen la admisie sunt asociate cu gradul de severitate lezională, gradul de hipoperfuzie, necesarul transfuzional crescut și mortalitatea crescută atât la 24 de ore, cât și la 28 de zile.

Chiar dacă în mod principial semnifică același lucru, nivelul de fibrinogen și fermitatea maximă a cheagului pe canalul FIBTEM nu se corelează perfect în context traumatic major. MCF/FIBTEM a fost și este de multe ori denumit “fibrinogenul funcțional, sau accesibil” în timp ce nivelul de fibrinogen dozat în laborator este fibrinogenul total. Raportarea diferenței dintre fibrinogenul total obiectivat în laborator și fibrinogenul funcțional (MCF/FIBTEM) la scorul de severitate lezional își propune să îmbunătățească capacitatea prognostică în termeni de precizie a mortalității.

Pentru început, există o diferență semnificativă statistic între grupul pacienților supraviețuitori și grupul pacienților decedați (7.125 vs 4.146, $p<0.0001$). (Figura IV.18).

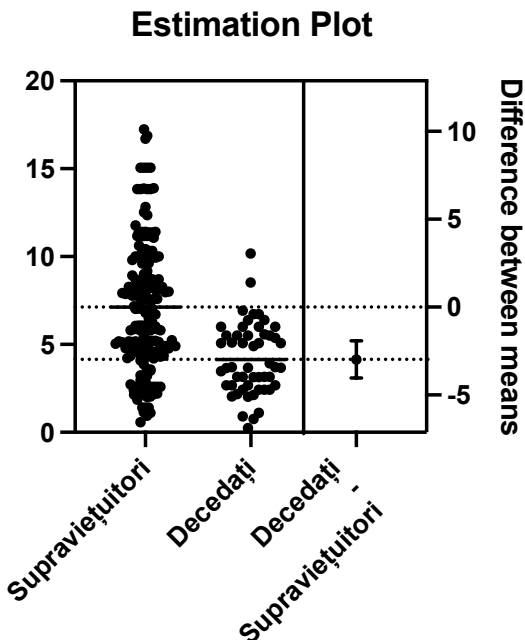


Figura IV.18. Plot de estimare a valorilor medii ale diferenței dintre fibrinogenul total și MCF/FIBTEM raportat la scorul de severitate lezională.

La analiza ROC a acestui raport, aria de sub curbă este mai mare decât pentru valorile luate individual (AUC=0.84, $p < 0.0001$). Cut-off-point-ul ales conform indexului Youden este de 5.5. La o valoare mai mică, se poate prezice probabilitatea de deces la 30 de zile cu o sensibilitate de 80% și o specificitate de 78,61%. (Figura IV.19). În mod practic, dar imperfect, această formulă derivată subliniază capacitatea unui pacient de a își accesa fibrinogenul funcțional în funcție de severitatea politraumatismului.

În cazurile în care a fost ridicată suspiciunea clinică și paraclinică a autoheparinizării, utilizată drept marker al degradării endoteliale secundară EOT, a fost determinat raportul CT (INTEM/HEPTEM), a cărui valoare ≥ 1.25 a stabilit diagnosticul pozitiv de autoheparinizare (21,22). Din analiza varianței parametrilor studiați, lactatul seric (cu o estimare de 0,02, $p = 0,0098$) și necesarul de noradrenalină pentru menținerea MAP (cu o estimare de 0,03, $p = 0,0053$) au fost singurele variabile care influențează raportul CT (INTEM/HEPTEM).

4.3. CONCLUZII

Studiul de față a reușit să obiectiveze atât cele mai importante tulburări de coagulare constituate coagulopatiei induse de trauma multiplă cât și impactul lor asupra prognosticului.

De asemenea, au fost demonstrate legături directe ale acestor probleme punctuale de coagulare și parametri acido-bazici, ușor de interpretat, folosit și cost eficienți. Dincolo de resuscitarea inițială volemică și acidobazică, există o proporție mică de pacienți ce au o formă de coagulopatie subsecventă, interpretată ca fiind o suspiciune înaltă de autoheparinizare (21).

5. STUDIUL VALORII PROGNOSTICE A MARKERILOR DE ACTIVARE ENDOTELIALĂ ȘI CONTRIBUȚIE TROMBOCITARĂ ÎN TRAUMATISMELE CRANIO-CEREBRALE

Traumatismele cranio-cerebrale prezintă particularități fiziopatologice din care derivă măsuri diagnostice și terapeutice specifice, astfel că beneficiază de o abordare distinctă în rândul politraumatismelor. Totodată, impactul socio-economic al TBI este major, atât ca urmare a mortalității, precum și a morbidității semnificative – în 2019 s-au înregistrat peste 7 milioane YLDs (*years lost to disability*) asociate TBI la nivel mondial (23). Analiza elementelor de predicție a mortalității în TBI a dus la identificarea a cinci markeri tradiționali: scorul de comă Glasgow (GCS – *Glasgow coma score*), componenta cranio-cerebrală a ISS, prezența sângerării la nivel subdural, vârsta și reflexul fotopupilar; relativ recent a fost demonstrată valoarea predictivă a coagulopatiei în TBI (24–26).

În urma unei leziuni cerebrale izolate apare un răspuns sistemic particular, ca urmare a efectelor cumulate ale șocului și leziunii tisulare cerebrale directe, ce constituie coagulopatia asociată TBI (TBI-IC – *TBI-induced coagulopathy*). TBI-IC este caracterizată de o hipercoagulabilitate cerebrală exagerată și de scurtă durată, ce declanșează hiperfibrinoliză și trombocitopatie, și, în cele din urmă, hipocoagulabilitate sistemică. Ulterior, similar TIC, a fost descrisă hipercoagulabilitate locală și sistemică, posibil prin *fibrinolysis shutdown* (27,28). În contextul politraumatismelor, leziunile cerebrale pot fi secundare TIC, prin mecanismele cunoscute. De asemenea, cele două subtipuri fiziopatologice distincte de coagulopatie pot coexista.

Efectele leziunii tisulare directe sunt afectarea microvascularizației și a barierei hematoencefalice (BHE), cu progresia leziunii hemoragice. Lezarea BHE se traduce prin întreruperea continuității endoteliului, expunerea TF și a vWF dispus subendotelial la trombocite și la factorii coagulării circulanți, declanșându-se mecanismele cunoscute ale coagulării. Amploarea formării tenazei extrinseci prin reacția TF-VIIa este disproporționată, ceea ce generează premisele activării exagerate a trombocitelor, urmată de epuizarea lor și formarea unui cheag instabil, supus hiperfibrinolizei (24).

5.1. MATERIALE ȘI METODE

Populația și designul studiului

În cadrul acestui studiu am efectuat analiza prospectivă, observațională a unui grup alcătuit din 63 de pacienți admiși în Spitalul Clinic de Urgență București în ultimii patru ani, cu diagnosticul de traumă cerebrală izolată moderată (GCS 9-12p) sau severă (GCS 3-8p), la care a fost efectuată analiza ROTEM la admisie.

Au fost preluate și analizate următoarele date:

- Demografice- gen, vârstă, înălțime, indice de masă corporală – BMI;
- Paraclinice, derivate din analizele uzuale - pH, exces de baze – BE, lactat seric, hemoglobină- Hb, număr de trombocite- Plt, INR, aPTT, lactat dehidrogenaza- LDH, creatinină;
- Paraclinice, derivate din analiza ROTEM (canal EXTEM- A5, A10, A20, MCF, MCE), canal FIBTEM (A5, A10, A20, MCF, MCE);
- Supraviețuirea la 30 de zile.

Pentru a determina MCE a fost aplicată formula $MCE = (MCF \times 100)/(100 - MCF)$; pentru a determina PLTEM a fost aplicată formula $PLTEM = (EXTEM MCE - FIBTEM MCE)$, iar pentru a determina EASIX a fost aplicată formula $EASIX = \text{lactat dehidrogenază (U/L)} \times \text{creatinină (mg/dL)} / \text{trombocite (10}^9\text{/L)}$ (29,30).

5.2. REZULTATE

Studiul de față include 63 de pacienți, dintre care 39 sunt bărbați și 24 sunt femei. Vârsta medie a întregului grup de studiu este de 42,32 ani, cu o deviație standard de 16,40 ani. Mecanismul de producere al TBI a fost reprezentat în principal de accidentele rutiere (n=34, 53,97%), urmat de agresiuni (n=19, 30,16%) și de căderile de la înălțime, în 10 cazuri (15,87%).

Analiza echilibrului acido-bazic evidențiază o diferență semnificativă statistic între cele două loturi în ceea ce privește excesul de baze - supraviețuitori și nesupraviețuitori (-7,03±6,99 vs. -11,90±10,85 p=0,03). Cu toate acestea, nu există diferențe în pH-ul seric, lactat și bicarbonat. Chiar dacă nu au fost detectate diferențe între valorile hemoglobinei sau ale aPTT, pacienții care au decedat (PLT median=108.000/μL) au fost mai trombocitopenici decât cei care au supraviețuit (PLT median=189.000/μL), p<0,0001. De asemenea, INR a fost mai prelungit

la pacienții decedați (INR median=2,4) comparativ cu supraviețuitorii (INR median=1,76) p=0,02, așa cum este prezentat în **Tabelul V.1.**

Tabelul V.1. Analiza comparativă a datelor paraclinice între supraviețuitori și nesupraviețuitori			
Parametru	Supraviețuitori (n=44)	Nesupraviețuitori (n=19)	p (two tailed)
Vârsta (ani)*	40,64±15,04	44,95±15,84	0,30
BMI (kg/m ²)*	26,11±4,20	25,12±3,90	0,38
TBI sever***	n=34(77,27%)	n=16(84,21%)	0,73
TBI moderat***	n=10(22,73%)	n=3(15,79%)	
Hematom epidural ***	7 (15,91%)	2 (10,53%)	0,71
Hematom subdural***	10 (22,73%)	8(42,11%)	0,13
Hemoragie subarahnoidiană ***	26 (52,63%)	10 (59,09%)	0,78
pH*	7,28±0,10	7,22±0,15	0,07
Exces de baze (mmol/L)*	-7,03±6,99	-11,90±10,85	0,03
Lactat seric ** (mmol/L)	2,10 (1,1-3,4)	2,60(0,6-6)	0,29
Bicarbonat seric (mmol/L)*	19,70±4,11	20,00±5,73	0,81
Hemoglobină (g/dL)**	9,60 (8,7-11,60)	9,30 (8,8-10,70)	0,72
Nr. trombocite/μL**	189000 (143000-298000)	108000 (89000-151000)	<0.0001
INR**	1,76 (1,11-2,46)	2,40 (1,22-3,56)	0,02
aPTT (sec)*	36,16±7,40	39,11±7,80	0,15
EXTEM A5 (mm)*	38,2±3,18	28,95±5,89	<0.0001
EXTEM A10 (mm)*	47,59±3,28	38,11±6,02	<0.0001
EXTEM A20 (mm)*	56,14±3,40	45,37±6,68	<0.0001
EXTEM MCF (mm)*	59,86±2,80	50,05±5,99	<0.0001
FIBTEM A5 (mm)*	9,61±1,79	6,78±2,41	<0.0001
FIBTEM A10 (mm)*	11,11±1,94	7,94±2,65	<0.0001
FIBTEM A20 (mm)*	13,52±2,17	10,16±2,63	<0.0001
FIBTEM MCF (mm)*	15,20±2,25	11,53±2,93	<0.0001
LDH (U/L)**	348,50 (303,00-423,5)	484,00 (411.00-624.00)	<0.0001
Creatinină serică (mg/dL)**	0,64 (0,60-0,73)	0,82 (0,74-0,82)	<0.0001

* Test t pentru date parametrice (mediile și **deviațiile** standard sunt prezentate în tabel);
Testul Mann-Whitney pentru date **nonparametrice (medianele și intervalele intercuartile sunt prezentate în tabel); BMI – indicele de masă corporală, INR – **international normalized ratio**, aPTT – timpul de tromboplastină parțială activat, EXTEM A5, A10, A20 – amplitudinea cheagului la 5, 10, 20 minute pe canalul EXTEM, EXTEM MCF – fermitatea maximă a cheagului în canalul EXTEM , FIBTEM A5, A1, A20 – amplitudinea cheagului la 5, 10, 20 minute pe canalul FIBTEM, FIBTEM MCF – fermitatea maximă a cheagului în canalul FIBTEM, LDH - lactat dehidrogenază. ***Test Fisher

Având în vedere valorile foarte mari ale ariilor de sub curbă (AUC) și puterile predictive ridicate pentru mortalitatea la 30 de zile, atât pentru PLTEM, cât și pentru EASIX, am efectuat o analiză Hanley și McNeil pentru a le compara. Diferența dintre ariile de sub curbă este de 0,015 (PLTEM AUC=0,93 și EASIX AUC=0,95), $z=0,31$, $p=0,75$ (**Figura V.9.**).

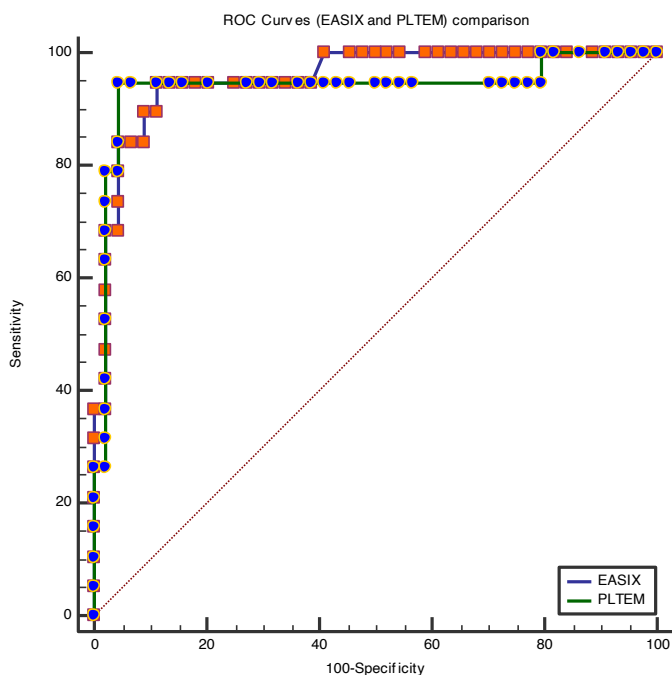


Figura V.9. Comparația curbelor ROC-PLTEM vs. EASIX- Variabila de clasificare: deces la 30 de zile. Analiza Hanley și McNeil

Analiza Spearman a evidențiat o corelație inversă între contribuția trombocitelor (PLTEM) și activarea endotelială și indicele de stres (EASIX), obiectivată printr-o valoare a coeficientului de corelație r de -0,57 (95% CI -0,72 până la -0,37), $p<0,0001$. Practic, cu cât contribuția trombocitelor este mai mare, cu atât stresul endotelial este mai mic (**Figura V.10.**).

Spearman correlation of PLTEM and EASIX

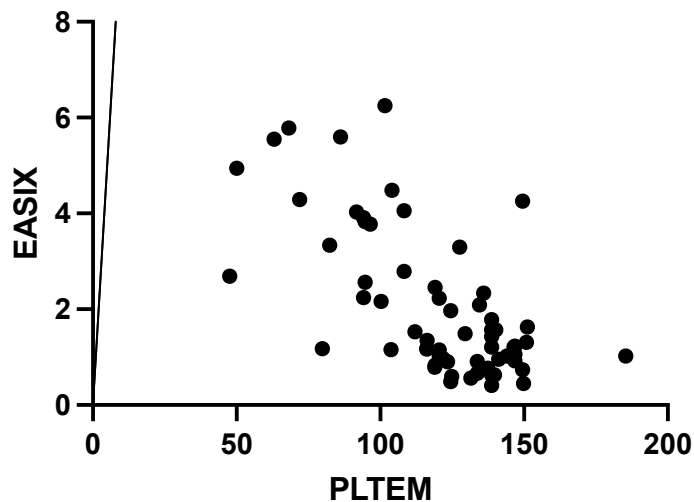


Figura V.10. Corelația Spearman a PLTEM și EASIX

5.3. CONCLUZII

Disfuncția endotelială și disfuncția trombocitară reprezintă două mecanisme majore ale TBI-IC, ce pot fi apreciate prin determinarea PLTEM și EASIX. Aceștia și-au dovedit valoarea predictivă crescută ca markeri de prognostic al mortalității, reflectând TBI-IC la pacienții cu TBI moderat și sever. Sunt necesare studii prospective suplimentare pentru a valida valoarea lor prognostică independentă și pentru a analiza valoarea lor prognostică combinată. În prezent, nu există recomandări oficiale cu privire la metode specifice de evaluare pentru TBI-IC.

6. STUDIUL VALORII PROGNOSTICE A MARKERILOR DE ACTIVARE IMUNĂ ÎN CONTINUUMUL INFLAMAȚIE-COAGULOPATIE DIN TRAUMATISMELE TORACICE

Pacienții care suferă decese prevenibile și potențial prevenibile din cauza traumatismelor toracice nepenetrante constituie un grup a cărui identificare precoce, urmată de optimizare a managementului, trebuie să reprezinte un obiectiv în sine. Centrele de traumatologie de înaltă performanță raportează o distribuție bimodală a deceselor cauzate de leziunile traumatice, cu o scădere a celor atribuibile complicațiilor tardive, însă centrul nostru menține modelul clasic descris de Trunkey, cu trei vârfuri de incidență. Conform distribuției trimodale, decesele provocate de leziunile traumatice sunt clasificate în imediate – provocate de leziuni cerebrale severe sau leziuni severe ale cordului și vaselor mari; precoce - cauzate în principal de hemoragia masivă necontrolată; tardive - din cauza complicațiilor septice, tromboembolice, respectiv a disfuncției organice multiple (3,31).

Acest studiu pornește de la ipoteza conform căreia pacienții cu traumatisme toracice prezintă fenotipuri diferite de coagulopatie și anomalii ale sistemului imun încă din stadiile incipiente ale procesului fiziopatologic, iar markerii derivați din hemogramă, ușor accesibili și necostisitori, ar putea reflecta prompt acest lucru. Studiul își propune să investigheze dacă ar putea exista un subgrup de pacienți în rândul cărora coagularea indusă de inflamație ar putea aduce un beneficiu de supraviețuire și dacă aceasta ar putea reprezenta baza pentru viitoare abordări terapeutice personalizate (32).

Raporturile derivate din hemogramă, cum ar fi raportul neutrofile-limfocite (NLR), trombocite-limfocite (PLR) și neutrofile-limfocite x trombocite (NLPR) – definit ca neutrofile/ (număr de trombocite x limfocite) au fost studiate ca indicatori ai disfuncției imune și ai supraviețuirii inclusiv trauma multiplă, TBI, TBI-IC și ARDS (33–37). Studiile care investighează NLR la admisie în rândul pacienților cu traumatisme toracice nepenetrante au evaluat valoarea sa predictivă pentru întârzierea dezvoltării ARDS sau pneumotoraxului, însă, în momentul de față, niciun studiu nu a investigat rolul oricăruia dintre acești markeri derivați din hemogramă în prezicerea fenotipurilor TIC specifice la pacienții cu traumatisme toracice (38,39).

6.1. MATERIALE ȘI METODE

Populația și designul studiului

În cadrul acestui studiu prospectiv, observațional, au fost incluși toți pacienții admiși în Spitalul Clinic de Urgență București în perioada 2019 – 2023 cu diagnosticul de traumatism toracic nepenetrant izolat. Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și în urma aprobării de către Comitetul de etică al Spitalului Clinic de Urgență București pentru colectarea și analiza datelor și publicarea rezultatelor (cod protocol nr. 11098/03.12.2019).

Am determinat valorile markerilor de disfuncție imună derivați din hemogramă, după cum urmează:

- $NLR = \text{Neu} (x 10^9 \text{ celule/L}) / \text{Lym} (x 10^9 \text{ celule/L})$;
- $PLR = \text{Plt} (x 10^9 \text{ celule/L}) / \text{Lym} (x 10^9 \text{ celule/L})$.
- $NLPR = \text{Neu} (x 10^9 \text{ celule/L}) / (\text{Lym} (x 10^9 \text{ celule/L}) \times \text{Plt} (x 10^9 \text{ celule/L}))$.

Intervalele de referință pentru parametrii ROTEM Sigma au fost definite în funcție de algoritmiile de management ghidat de tromboelastometrie în traumă, după cum urmează (22):

- hipercoagulabilitate:
 - generare crescută de trombină: EXTEM CT < 45s sau EXTEM MCF > 68 mm;
 - hiperfibrinogenemie: FIBTEM MCF > 22 mm;
 - deficit de fibrinoliză – *fibrinolysis* shutdown: EXTEM ML < 3%;
- hipocoagulabilitate:
 - hiperfibrinoliză: EXTEM ML \geq 15% sau FIBTEM ML \geq 10%;
 - deficit de fibrinogen: EXTEM A5 < 35mm sau FIBTEM MCF < 12mm sau FIBTEM A5 < 9 mm;
 - deficit de generare a trombinei - EXTEM CT > 80 s.

PLTEM necesită măsurarea elasticității maxime a cheagului (MCE) și se calculează după cum urmează: $PLTEM = EXTEM \text{ MCE} - FIBTEM \text{ MCE}$. MCE este definit ca $(MCF \times 100) / (100 - MCF)$ [33].

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea capacității predictive a mortalității la pacienții cu traumatism toracic nepenetrant folosind NLR, PLR, NLPR, CRP. Obiectivele secundare au inclus descrierea fenotipurilor răspunsului imun și predicția evenimentelor adverse non-fatale.

6.2. REZULTATE

Valorile tuturor parametrilor acido-bazici de importanță majoră au prezentat diferențe semnificative statistic, cu excepția bicarbonatului seric. Testele clasice de coagulare au arătat un INR prelungit la pacienții decedați ($p=0,003$), diferența nefiind susținută de o creștere corespunzătoare a valorii aPTT ($p=0,059$). Având în vedere tendința la hipocoagulabilitate, obținerea unei valori medii similare a timpului de coagulare pe canalul EXTEM ($63,25\pm 21,11$ vs. $66,27\pm 14,95$) este surprinzătoare. Cu toate acestea, deși inițierea coagulării pare similară în timp, amplitudinea mai mică a cheagului la 5 minute și fermitatea maximă a cheagului la pacienții decedați pare să indice un cheag de o calitate mecanică mai slabă (**Tabelul VI.1.**).

Parametru	Supraviețuitori (n=62)	Nesupraviețuitori (n=24)	p (two tailed)
Vârstă (ani)*	41.36±12.86	44.86±9.60	0.23
BMI (kg/m ²)*	25.15±4.21	26.11±3.90	0.33
Intervenție chirurgicală***	n=16 (25.81%)	n=8 (33.33%)	0.48
CRP (mg/dL)*	2.90 (1.37 to 4.67)	3.75 (1.75 to 10,60)	0.11
NLR*	7.86±3.48	10.78±5.61	0.004
PLR*	0.14 (0.10 to 0.19)	0.19 (0.13 to 0.29)	0.03
NLPR*	4.31±2.51	10.66±6.63	<0.0001
pH*	7.31 (7.25 to 7.40)	7,18 (7.09 to 7.31)	<0.0001
Exces de baze (mmol/L)**	-6.05(-11.00 to -3.15)	-12.10 (-16.95 to -8.70)	0.0006
Lactat seric (mmol/L) **	2.30 (1.10 to 4.20)	4.1 (2.45 to 5.65)	0.01
Bicarbonat seric (mmol/L)*	20.23±3.83	19.21±5.05	0.31
Hemoglobină (g/dL)**	9.40 (7.10 to 11.10)	9.15 (6.60 to 9.55)	0.02
Număr trombocite /mL**	188.50 (161.00 to 224.00)	103.50 (86.00 to 149.50)	<0.0001
INR**	1.66 (1.29 to 1.82)	1.95 (1.47 to 2.60)	0.003
aPTT (s)*	36.18±7.23	39.46±6.90	0.059
EXTEM CT (s)*	66.27±14.95	63.25±21.11	0.45
EXTEM A5 (mm)**	38.00 (36.00 to 40.00)	30.00 (28.00 to 33.00)	<0.0001
EXTEM MCF (mm)**	61.00 (58.00 to 62.00)	51.00 (46.00 to 54.00)	<0.0001
EXTEM ML (%)**	3.00 (0.00 to 6.00)	8.00 (2.00 to 16.00)	0.02
FIBTEM A5 (mm)**	10.00 (8.00 to 11.00)	7.00 (5.00 to 9.00)	<0.0001
FIBTEM MCF (mm)**	14.00 (12.00 to 16.00)	11.00 (7.00 to 12.00)	0.0003

FIBTEM ML (%)**	0.00 (0.00 to 3.00)	0.00 (0.00 to 7.00)	0.31
PLTEM**	138.80 (123.80 to 147.50)	94.45 (74.56 to 103.80)	<0.0001

*Test t - date parametrice; **Testul Mann-Whitney - date neparametrice; ***Testul Fischer; medianele, mediile, intervalele intercuartile și abaterile standard sunt prezentate în tabel; IMC – indicele de masă corporală, CRP- proteina C reactivă, NLR – raportul neutrofile- limfocite, PLR – raportul trombocite-limfocite, NLPR – raportul neutrofile-limfocite x trombocite, INR – raportul internațional normalizat, aPTT - timp de tromboplastină parțială activată, EXTEM CT – timpul de coagulare în canalul EXTEM, EXTEM A5 – amplitudinea cheagului la 5 minute / EXTEM, EXTEM MCF – fermitate maximă a cheagului / EXTEM, EXTEM ML – liză maximă / EXTEM, FIBTEM A5 – amplitudinea cheagului la 5 minute / FIBTEM, FIBTEM MCF – fermitate maximă a cheagurilor / FIBTEM, FIBTEM ML – liză maximă / FIBTEM, PLTEM- contribuția calitativă a trombocitelor la formarea cheagurilor.

Toți cei trei markeri de disfuncție imună derivați din hemogramă au valori medii/mediane semnificativ mai mici din punct de vedere statistic în grupul non-supraviețuitor (NLR 7,86±3,48 vs. 10,78±5,61, p=0,004, PLR 0,14 IQR (0,10 până la 0,19) IQ (0,191) vs. până la 0,29), p=0,03, NLPR 4,31±2,51 vs. 10,66±6,63, p<0,0001).

Chiar dacă analiza mediilor sau medianelor a arătat cea mai mare diferență pentru NLPR, este necesară o analiză care să compare curbele ROC pentru toți markerii de disfuncție imună derivați din hemogramă, folosind ca variabilă de clasificare decesul la 30 de zile după evenimentul traumatic. NLPR se dovedește a fi cel mai fiabil marker predictiv al mortalității la 30 de zile, urmat de PLR, NLR și CRP. (**Tabelul VI.2.** și **Figura VI.1.**). Acest lucru a impus continuarea analizei valorii sale potențiale în predicția fenotipurilor TIC și a evenimentelor adverse non-fatale în traumatismele toracice nepenetrante, precum și analiza performanței sale ca predictor al mortalității la pacienții cu traumatisme toracice nepenetrante.

Tabelul VI.1. Curbele ROC ale NLPR pentru predicția mortalității la pacienții cu traumatism toracic				
Variabilă	AUC	Eroare standard	95% CI	p
NLPR	0.71	0.06	0.60 to 0.80	0.002
NLR	0.65	0.07	0.54 to 0.75	0.04
PLR	0.64	0.06	0.53 to 0.74	0.01
CRP	0.61	0.07	0.50 to 0.71	0.13

AUC- aria de sub curbă, CI- intervalul de încredere, CRP- proteina C reactivă, NLR - raport neutrofil- la limfocite, PLR - raport trombocite- limfocite, NLPR - raportul neutrofile-limfocite x trombocite.

Am identificat o distribuție bimodală a valorilor NLPR la pacienții decedați. După cum se poate observa, există un grup de pacienți cu supraviețuire extrem de redusă, dar care au NLPR scăzut (Tabelul VI.1, Figura VI.2).

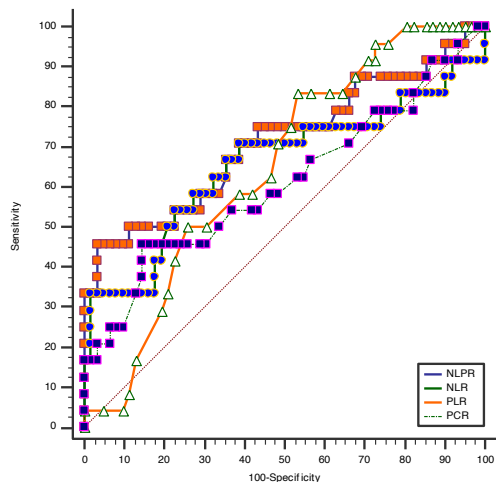


Figura VI.1. Curbele ROC ale NLPR pentru predicția mortalității la pacienții cu traumatisme toracice, CRP- proteina C reactivă, NLR - raport neutrofile- limfocite, PLR - raport trombocite-limfocite, NLPR - raport neutrofile-limfocite x trombocite .

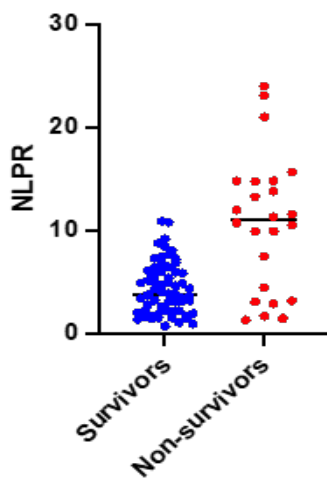


Figura VI.3. Graficul de estimare a NLPR (supraviețuitori vs non-supraviețuitori - test t).

O comparație a curbelor de supraviețuire arată cea mai mare mortalitate la pacienții care prezintă un status hiperinflamator. Pacienții cu NLPR între 3,1 și 9,5 au cea mai bună

supraviețuire, urmați de pacienții cu NLPR mai mic de 3,1. Pacienții cu traumatism toracic nepenetrant și cu un scor NLPR mai mare de 9,5 au avut cea mai mare probabilitate de deces (testul Log-rank Mantel-Cox)-Chi-Squared=30,49, $p < 0,0001$ (**Figura VI.6.**).

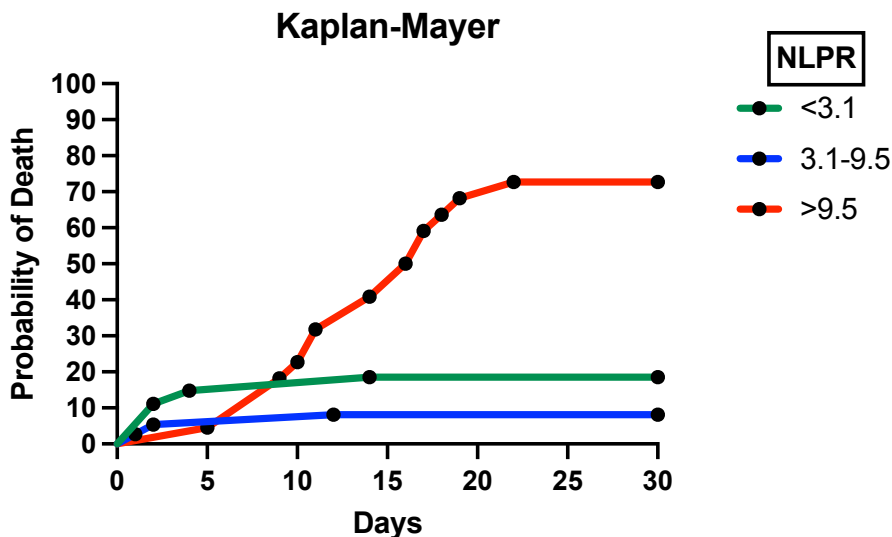


Figura VII.6. Curba de supraviețuire a diferitelor fenotipuri ale statusului inflamator bazate pe NLPR.

Pacienții care prezintă un status hipoinflamator ($NLPR < 3,1$) au cea mai mare probabilitate de deces în primele zile după ce au suferit un traumatism toracic. Pacienții cu NLPR între 3,1 și 9,5 urmează îndeaproape această curbă fără a o depăși în niciun moment. Pacienții cu status hiperinflamator ($NLPR > 9,5$) par să aibă o mortalitate în continuă creștere în timpul spitalizării. Începând din ziua a opta, curba mortalității este divergentă față de celelalte două grupuri. În ziua 30, pacienții cu status hiperinflamator au o probabilitate de deces de aproape 80%. Pe baza răspunsului inflamator, am considerat pacienții cu un scor $NLPR < 3,1$ ca având un răspuns inflamator scăzut, cei cu scoruri NLPR între 3,1 și 9,5 - răspuns inflamator intermediar și, respectiv, cei cu $NLPR > 9,5$ cu un răspuns inflamator crescut. Analiza numărului de pacienți care au supraviețuit în fiecare grup întărește rezultatele analizei curbei de supraviețuire și evidențiază o distribuție a mortalității în formă de U (**Figura VI.7.**).

U-shaped distribution of death

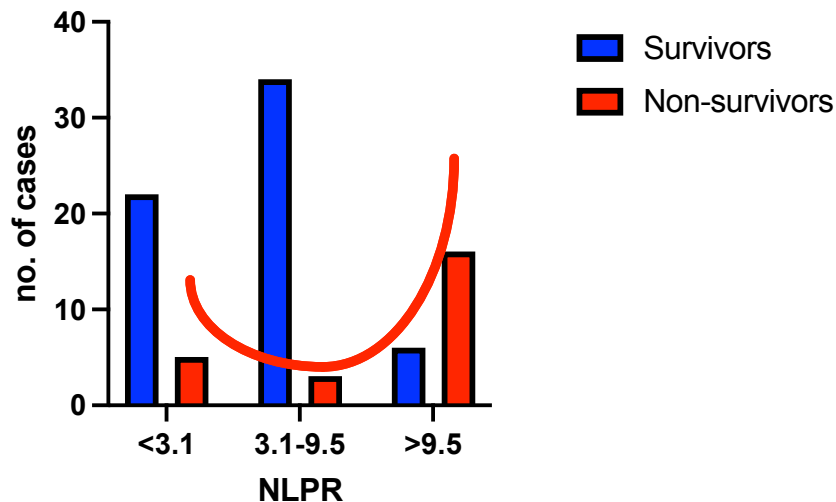


Figura VI.7. Distribuția în formă de U a mortalității la 30 de zile în funcție de starea inflamatorie pe baza NLPR.

Analiza vâscoelastică a pus în evidență toate fenotipurile TIC în toate cele trei grupuri, variind de la hipocoagulopatie (hiperfibrinoliză, deficit de fibrinogen, deficit de generare de trombinei), până la hipercoagulabilitate (*fibrinolysis shutdown*, hiperfibrinogenemie și generare crescută de trombină). Grupul cu răspuns inflamator scăzut a fost caracterizat în principal prin hipocoagulabilitate (hiperfibrinoliză n=10, 37,04% și deficit de fibrinogen n=19, 70,37%). Grupul cu răspuns inflamator ridicat a prezentat în mare parte trăsături hipercoagulabile (*fibrinolysis shutdown* n=14, 63,64% și generare crescută de trombină n=11, 50,00%). Cu toate acestea, am putea identifica pacienții cu inflamație ridicată și hipocoagulabilitate. Pacienții cu un răspuns inflamator intermediar au prezentat atât fenotipuri hiper- cât și hipocoagulabile.

Totuși, o analiză comparativă a frecvențelor de distribuție arată un model de răspuns intermediar în ceea ce privește coagularea, fiind mai puțin hipocoagulabili decât grupul cu inflamație scăzută și mai puțin hipercoagulabili decât grupul cu inflamație ridicată. Acidul tranexamic a fost cel mai puțin utilizat în grupul cu răspuns inflamator ridicat. Cu toate acestea, analiza frecvenței de distribuție pentru cele trei loturi studiate nu relevă o diferență semnificativă statistic (**Tabelul VI.4.**).

Tabelul VI.4. Analiza comparativă a frecvențelor de distribuție a principalelor fenotipuri TIC între grupurile de inflamație obiectivate de NLPR.

	Parametru	NLPR			p two tailed
		<3.1 (n=27)	3.1-9.5 (n=37)	>9.5 (n=22)	
Hipo-coagulabilitate	TxA administrat în prespital	n=12 (44.44%)	n=17 (47.22%)	n=7 (19.44%)	0.57
	Hiperfibrinoliză*	n=10 (37.04%)	n=4 (10.81%)	n=3 (13.64%)	0.03
	Deficit de fibrinogen*	n=19 (70.37%)	n=9 (24.32%)	n=8 (36.36%)	0.001
	Deficit de generare a trombinei*	n=8 (29.63%)	n=6 (16.22%)	n=5 (22.73%)	0.43
Hiper – coagulabilitate	<i>Fibrinolysis shutdown</i>	n=5 (18.52%)	n=11 (29.73%)	n=14 (63.64%)	0.003
	Hiperfibrinogenemie	n=2 (7.41%)	n=4 (10.81%)	n=5 (22.73%)	0.29
	Generare crescută de trombină	n=2 (7.41%)	n=7 (18.92%)	n=11 (50.00%)	0.002
Contribuția trombocitară (PLTEM)**		102.70 (85.25 - 172.90)	132.80 (103.80 - 149.50)	138.80 (118.90 - 146.80)	0.12

* Diferențele dintre frecvențele de distribuție au fost identificate cu testul Fischer. ** Diferențele dintre grupuri au fost identificate cu testul Kruskal-Wallis pentru date neparametrice, Hipocoagulopatie: hiperfibrinoliza este definită ca ML/EXTEM>15% sau ML/FIBTEM>10%; deficitul de fibrinogen este definit ca A5/EXTEM<35 mm sau A5/FIBTEM<9 mm sau MCF/FIBTEM<12 mm; deficitul de generare a trombinei este definit ca CT/EXTEM>80s sau CT/INTEM>240s; și hipercoagulabilitatea: *fibrinolysis shutdown* este definită ca ML/EXTEM<3%, Hiperfibrinogenemia este definită ca MCF/FIBTEM>22 mmm și generarea crescută de trombină este definită ca CT/EXTEM<45s sau MCF/EXTEM>68mm; CT – timpul de coagulare, A5 – amplitudinea maximă a cheagului la 5 minute, MCF – fermitatea maximă a cheagului, ML – liză maximă.

6.3. CONCLUZII

Traumatismele toracice nepenetrante prezintă trăsături fiziopatologice unice datorită interacțiunii complexe dintre coagulare și imunitate, atât la nivelul țesutului pulmonar sănătos, cât și secundar modificărilor rezultate în urma traumatismelor toracice.

Biomarkerul NLPR, derivat din hemogramă, are o valoare predictivă crescută pentru mortalitate la pacienții cu răspuns inflamator extrem secundar unui traumatism toracic. Atât răspunsurile imune insuficiente, cât și cele exagerate se dovedesc a fi maladaptative. Pacienții

care exprimă un răspuns inflamator moderat, obiectivat printr-un NLPR între 3,1 și 9,5, par a avea un beneficiu în termeni de supraviețuire.

Identificarea precoce a subgrupurilor specifice de răspuns inflamator ar putea fi utilă în dezvoltarea ulterioară a unor intervenții specifice de reducere a numărului de decese prevenibile cauzate de traumatismele toracice prin modulare imună.

7. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

7.1. Concluzii

- Evoluția globală a performanței sistemelor de sănătate a dus la îmbunătățirea prognosticului pacienților politraumatizați, însă persistența unor rate crescute de mortalitate prevenibilă și de morbiditate în rândul acestora indică potențialul de optimizare a managementului, atât din punct de vedere diagnostic, cât și terapeutic;
- Coagulopatia indusă de traumă reprezintă unul dintre principalele cauze de mortalitate prevenibilă și de morbiditate, ceea ce înseamnă că reprezintă și o potențială țintă terapeutică în continuare;
- Analiza completă a fenotipurilor coagulopatiei induse de traumă este posibilă doar utilizând teste vâscoelastice, însă predicția unora dintre aceste fenotipuri, cu un grad crescut de sensibilitate și specificitate, este posibilă utilizând markeri derivați din analize uzuale, necostisitoare, accesibile clinicianului, precum analiza echilibrului acido-bazic. Validarea acestora poate avea implicații în managementul coagulopatiei induse de traumă în locuri cu resurse limitate;
- În populația studiată au fost identificate toate fenotipurile hipocoagulante și hipercoagulante ale coagulopatiei induse de trauma;
- În perioada postraumatică precoce decesul este asociat cu fenotipuri hipocoagulante (hiperfibrinoliza, disfuncția trombocitară – calitativă și cantitativă, deficitul de fibrinogen și deficitul de generare a trombinei) și manifestări hemoragice, iar în etapa tardivă cu fenotipuri hipercoagulante (hipofibrinoliză sau *fibrinolysis shutdown*, activare trombocitară, hiperfibrinogenemie și exces de generare a trombinei) și manifestări trombo-embolice și imune;
- Deficitul precoce de fibrinoliză – *fibrinolysis shutdown* și fenomenul de autoheparinizare reprezintă aspecte fiziopatologice relativ nou discutate în contextul coagulopatiei induse de traumă, de interes diagnostic, terapeutic și prognostic;
- Patternul lezional este în strânsă legătură cu consecințele sistemice ale traumatismului și ale fenotipului coagulopatiei induse de traumă, așa cum am putut demonstra pentru trauma cerebrală și trauma toracică;

- Leziunile cerebrale izolate asociază fenomene de coagulopatie chiar și atunci când nu coexistă factori cauzali clasici pentru șocul hemoragic sau coagulopatia indusă de traumă, diferențiindu-se de alte modele de coagulopatie prin prisma caracteristicilor intrinseci ale țesutului cerebral. Disfuncția endotelială și disfuncția trombocitară reprezintă două mecanisme majore ale coagulopatiei asociate traumei cerebrale; acestea pot fi apreciate folosind PLTEM și EASIX. Acest studiu a demonstrat valoarea PLTEM și EASIX ca markeri de prognostic al mortalității în trauma cerebrală moderată și severă;
- Pacienții cu traumatisme toracice prezintă fenotipuri diferite de coagulopatie și anomalii ale sistemului imun încă din stadiile incipiente ale procesului fiziopatologic. Acest studiu a demonstrat valoarea predictivă crescută pentru mortalitate a biomarkerul NLPR, derivat din hemogramă, la pacienții cu răspuns inflamator extrem secundar unui traumatism toracic. Pacienții care exprimă un răspuns inflamator moderat, par a avea un beneficiu în termeni de supraviețuire;
- Coagulopatia indusă de traumă poate fi tratată folosind arbori decizionali ce asigură tratamentul fiecărui pacient cu produsele derivate de sânge în dozele potrivite, administrate în succesiunea și la momentul potrivite.

7.2. Contribuții personale

Utilizarea testelor vâscoelastice pentru managementul sângerării la pacientul politraumatizat a fost privită drept o oportunitate majoră de îmbunătățire a calității actului medical în Spitalul Clinic de Urgență București. Inițial, am aplicat algoritmi anterior validați în alte populații de pacienți politraumatizați. Ulterior, odată cu urmărirea atentă a unui număr suficient de mare de pacienți, cu dobândirea unui nivel crescut de experiență și cu înțelegerea în profunzime nu doar a utilității, dar și a limitelor tehnicii, am reușit să formulez matematic întrebările care apăreau recurent în practica clinică și să dau curs rezolvării lor. Rezultatul acestui demers a luat forma unui îndreptar, pe care l-am denumit Algoritmul Spitalului Clinic de Urgență București pentru managementul sângerării în traumă și este disponibil sub două forme (**Tabelul VII.1.** și **Figura VII.1.**).

Folosirea algoritmilor ROTEM pentru ghidarea tratamentului TIC poate fi limitată de creșterea costurilor aferente spitalizării. Uneori există o discordanță între tabloul clinic al pacientului și valorile *cut-off* stabilite, ce sugerează identificarea corectă a tulburării de

coagulare, dar nu și a gradului său de impact. Această discrepanță poate duce la multiple repetări ale analizei până se reușește atingerea unui echilibru. În acest sens, am emis ipoteza că nu este suficientă identificarea tulburărilor specifice ale formării cheagului, ci este necesară și aprecierea magnitudinii sale prin identificarea unor valori cut-off pentru „deficite majore”, respectiv „deficite minore”, care sa se traducă prin ajustarea dozelor de produse de sânge și creșterea ratei de succes a stabilirii hemostazei printr-o singură analiză ROTEM.

Tabelul VII.1. Algoritmul Spitalului Clinic de Urgență București pentru managementul sângerării în traumă				
DEFICIT DE FIBRINOGEN	CRITERIU MAJOR		CRITERIU MINOR	
	MCF/FIBTEM < 7 mm	FBG 3-4g	A10/EXTEM < 45 mm și A10/FIBTEM < 10 mm	FBG 1g
	MCF/FIBTEM 7 – 12 mm	FBG 2g	A5/EXTEM < 35 mm și A10/FIBTEM < 9 mm	FBG 1g
HIPERFIBRINOLIZĂ	MCF/ EXTEM < 55mm	FBG 2g		
	A10/EXTEM < 45 mm	TxA 1g/100mL/15min		
	A5/EXTEM < 35 mm			
	CT/FIBTEM > 60 s			
ML/EXTEM > 15%				
DEFICIT DE GENERARE A TROMBINEI	CRITERIU MAJOR		CRITERIU MINOR	
	CT/EXTEM > 80 s	PCC 30 UI/kgc	CT/INTEM > 240s și A10/EXTEM > 45 mm și A10/FIBTEM >10 mm	PCC 10 UI/kgc sau PPC 20mL/kgc
			A5/EXTEM>35mm și A5/FIBTEM>9mm	
MCF/EXTEM>55mm și MCF/FIBTEM>12mm				
TROMBOCITOPENIE	A10 EXTEM <45mm și A10/FIBTEM >10mm		PLT 1U/10kgc	
	A5 EXTEM <35mm și A5/FIBTEM >9mm			
	MCF/EXTEM <55mm și MCF/FIBTEM>12mm			
	A10/EXTEM – A10/FIBTEM < 30 mm			
	MCF/EXTEM – MCF/FIBTEM <35mm			

CT- timpul de formare a cheagului; MCF- fermitate maximă a cheagului; A5, 10- amplitudine maximă a cheagului la 5, respectiv 10 minute; ML – liză maximă; FBG- concentrat de fibrinogen; PCC- concentrat complex de protrombină; PPC- plasmă proaspătă congelată; PLT – concentrat trombocitar; TxA- acid tranexamic

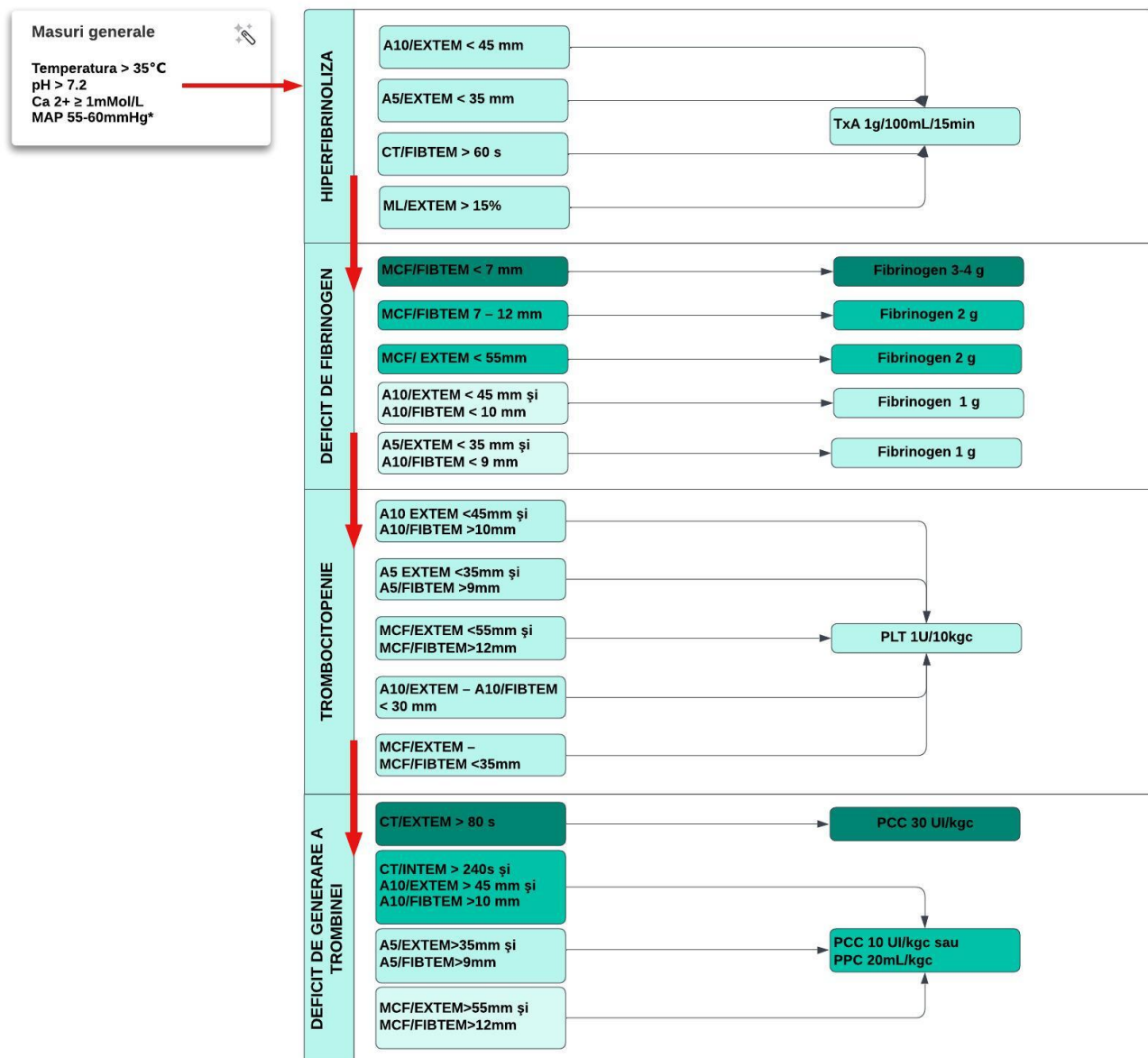


Figura VII.1. Algoritmul Spitalului Clinic de Urgență București pentru managementul sângerării în traumă

BIBLIOGRAFIE SELECȚIVĂ

1. Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, Abate YH, Abbafati C, Abbastabar H, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024 May;403(10440):2133–61.
2. Global Health Estimates 2021: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2021. Geneva, World Health Organization; 2024.
3. Trunkey DDT. Accidental and Intentional Injuries Account for More Years of Life Lost in the U.S. than Cancer and Heart Disease. Among the Prescribed Remedies Are Improved Preventive Efforts. *Speedier Surg Furth Res Sci Am*. 1983;249:28–35.
4. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primer*. 2021 Apr 29;7(1):30.
5. Lee S, Kang WS, Kim DW, Seo SH, Kim J, Jeong ST, et al. An Artificial Intelligence Model for Predicting Trauma Mortality Among Emergency Department Patients in South Korea: Retrospective Cohort Study. *J Med Internet Res*. 2023 Aug 29;25:e49283.
6. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma. fifth.
7. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023 Mar 1;27(1):80.
8. Schöchl H, Schmitt FCF, Maegele M. Pathophysiology of Trauma-Induced Coagulopathy. *Hämostaseologie*. 2024 Feb;44(01):031–9.
9. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of Hemostasis in Trauma: A Review. The Influence of Acidosis, Hypocalcemia, Anemia, and Hypothermia on Functional Hemostasis in Trauma. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2008 Oct;65(4):951–60.
10. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Paffrath T, et al. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU®. *Crit Care*. 2013;17(2):R42.
11. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;Mar;108(3):384–94.
12. Levick M JR, C.C. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010 Jul;15;87(2):198–210.
13. Mitra B, Tullio F, Cameron PA, Fitzgerald M. Trauma patients with the ‘triad of death.’ *Emerg Med J*. 2012 Aug;29(8):622–5.

14. Yang Z, Le TD, Simovic MO, Liu B, Fraker TL, Cancio TS, et al. Traumatized triad of complementopathy, endotheliopathy, and coagulopathy - Impact on clinical outcomes in severe polytrauma patients. *Front Immunol.* 2022 Oct 20;13:991048.
15. Chaudhry R, Stephens C, Cattano D. Trauma Induced Coagulopathy, 2nd ed. *Anesth Analg.* 2021 Jun;132(6):e100–1.
16. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost.* 2019 Jun;17(6):852–62.
17. Bunch CM, Chang E, Moore EE, Moore HB, Kwaan HC, Miller JB, et al. SHock-INDuced Endotheliopathy (SHINE): A mechanistic justification for viscoelastography-guided resuscitation of traumatic and non-traumatic shock. *Front Physiol.* 2023 Feb 27;14:1094845.
18. Pfeifer R, Halvachizadeh S, Schick S, Sprengel K, Jensen KO, Teuben M, et al. Are Pre-hospital Trauma Deaths Preventable? *Syst Lit Rev World J Surg.* 2019;43:2438-2446,.
19. Latif RK, Clifford SP, Baker JA, Lenhardt R, Haq MZ, Huang J, et al. Traumatic hemorrhage and chain of survival. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2023 May 24;31(1):25.
20. Pape HC, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leenen L, Marzi I, et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition.' *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Nov;77(5):780–6.
21. **Băetu AE**, Mirea L, Cobilinschi C, Grințescu IC, Grințescu IM. Beyond Trauma-Induced Coagulopathy: Detection of Auto-Heparinization as a Marker of Endotheliopathy Using Rotational Thromboelastometry. *J Clin Med.* 2024 Jul 19;13(14):4219.
22. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud ÁAP, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol.* 2019 Aug 1;72(4):297–322.
23. Centers for Disease Control and Prevention (2022). Surveillance Report of Traumatic Brain Injury-related Deaths by Age Group, Sex, and Mechanism of Injury—United States, 2018 and 2019. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services.
24. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, Maréchal H, Marklund N, Buki A. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2017;Aug;16(8):630–47.
25. Greuters S, Berg A, Franschman G, Viersen VA, Beishuizen A, Peerdeman SM, et al. The ALARM-BLEEDING investigators. Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury. *Crit Care.* 2011;15:2.
26. Wu X, Sun Y, Xu X, Steyerberg EW, Helmrich IRAR, Lecky F, et al. Mortality Prediction in Severe Traumatic Brain Injury Using Traditional and Machine Learning Algorithms. *J Neurotrauma.* 2023;40:1366–75.

27. Zhang J, Zhang F, Dong JF. Coagulopathy induced by traumatic brain injury: Systemic manifestation of a localized injury. *Blood*. 2018;131.
28. Maas AIR, Menon DK, Manley GT, Abrams M, Åkerlund C, Andelic N, et al. Traumatic brain injury: Progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2022;21:1004–60.
29. Wang R, Jiang Y, He M, Xu J. EASIX is an effective marker in predicting mortality of traumatic brain injury patients. *Eur J Med Res*. 2024;29:300.
30. Solomon C, Ranucci M, Hochleitner G, Schöch H, Schlimp CJ. Assessing the Methodology for Calculating Platelet Contribution to Clot Strength (Platelet Component) in Thromboelastometry and Thrombelastography. *Anesth Analg*. 2015;Oct;121(4):868–78.
31. Bardes JM, Inaba K, Schellenberg M, Grabo D, Strumwasser A, Matsushima K, et al. The Contemporary Timing of Trauma Deaths. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84:893-899,.
32. **Băetu AE**, Mirea LE, Cobilinschi C, Grințescu IC, Grințescu IM. Platelet Contribution and Endothelial Activation and Stress Index-Potential Mortality Predictors in Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 16;25(14):7763.
33. Matias LF, Pimentel MD, Medeiros MF, Rocha FR, Gambetta MV, Lopes SC. Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-Monocyte Ratio in Severe Traumatic Brain Injury: A Retrospective Cohort. *J Neurosurg Sci*. 2023;
34. Dilektasli E, Inaba K, Haltmeier T, Wong MD, Clark D, Benjamin ER, et al. The Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Mortality in Critically Ill Trauma Patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81:882-888,.
35. Mishra RK, Galwankar S, Gerber J, Jain A, Yunus M, Cincu R, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Outcome Following Traumatic Brain Injury. *Syst Rev Meta-Anal JNRP*. 2022;13:618-635,.
36. Alexiou GA, Tzima A, Lianos GD, Lampros M, Sotiropoulos A, Rizos D, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in the Prediction of Coagulopathy in Traumatic Brain Injury. *Biomark Med*. 2022;16:163-168,.
37. Wang Y, Ju M, Chen C, Yang D, Hou D, Tang X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients: A Retrospective Study. *J Thorac Dis*. 2018;10:273-282,.
38. Favre PA, Molliens L, Petit L, Biais M, Carrié C. May the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at Admission Predict the Occurrence and the Severity of ARDS after Blunt Chest Trauma Patients? A Retrospective Study. *Am J Emerg Med*. 2021;39:137-142,.
39. Vunvulea V, Melinte RM, Brinzaniuc K, Suciuc BA, Ivănescu AD, Hălmaciu I, et al. Blood Count-Derived Inflammatory Markers Correlate with Lengthier Hospital Stay and Are Predictors of Pneumothorax Risk in Thoracic Trauma Patients. *Diagnostics*. 2023;13, 954.