

Articole originale

PROGRAM DE MANAGEMENT AL SÂNGELUI LA PACIENT

Adelina Papancea¹
Bogdan Mihnea Ciuntu¹
Andreea Luduşanu¹
Ştreangă Maria-Iuliana²
Cîrdeiu Ciprian¹
Oana Viola Bădulescu³
Ştefan Octavian Georgescu¹

1 - Clinica Chirurgie II

2 - Clinica Chirurgie I

Spitalul Universitar Sf. Spiridon, Iaşi

3 - Departamentul de Fiziopatologie

Facultatea de Medicină

Universitatea de Medicină şi Farmacie Grigore T. Popa, Iaşi, România.

Rezumat

Introducere: Programul de management al sângelui la pacient, Patient Blood Management (PBM) reprezintă un concept cu o abordare multidisciplinară, multimodală, centrată pe pacient, dezvoltat pentru a optimiza eritropoieza atât preoperator cât şi postoperator. Un astfel de ghid este menit să instituie modalităţi interdisciplinare de conservare a sângelui şi să reducă utilizarea transfuziei de sânge alogen. Strategia trebuie stabilită preoperator de către anestezist, împreună cu echipa chirurgicală, în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale, valoarea hemoglobinei, hematocritului şi pierderea de sânge intraoperatorie estimată. Programele PBM sunt aplicate mondial, la nivel de spital/instituţional sau naţional. Acestea au rolul de a urmări îngrijirile medicale acordate în cursul spitalizării unui pacient prin modalităţi interdisciplinare, în scopul reducerii consumului de produse de sânge, îndeosebi în perioada perioperatorie, dar şi în afara acesteia. Aceste măsuri trebuie aplicate de-a lungul întregii perioade de îngrijire a bolnavului chirurgical, fiind iniţiate preoperator, continuate atât intraoperator cât şi postoperator. Experienţa centrelor în care s-au aplicat corect aceste programe în întreaga perioadă de îngrijire a unui pacient chirurgical, au condus la ameliorarea mortalităţii, a morbidităţii, la reducerea numărului de zile de spitalizare şi a costurilor. Drept rezultat se optimizează utilizarea resurselor şi sistemului medical în deplină siguranţă pentru pacient. **Concluzii:** Un PBM bine implementat este necesar pentru a îmbunătăţi statusul pacientului în ceea ce priveşte anemia, având ca scop final îmbunătăţirea evoluţiei postoperatorii. **Cuvinte cheie:** transfuzie, anemie, eritropoieză, management al sângelui.

* Adresă corespondenţă autor: Ştreangă Maria-Iuliana, MR, Spitalul Judeţean de Urgenţă Sf. Spiridon, Clinica Chirurgie I, Blvd Independenţei Nr 1, 700101, Iaşi, România,
E-mail: streanga_iuliana@yahoo.com

Summary

Introduction: Patient Blood Management (PBM) is a concept with a multidisciplinary, multi-modal, patient-centered approach, developed to optimize erythropoiesis both preoperatively and postoperatively. Such a guide is intended to establish interdisciplinary ways of preserving blood and reduce the use of allogeneic blood transfusion. The strategy should be established preoperatively by the anesthetist together with the surgical team, depending on the type of surgery, the value of hemoglobin, hematocrit and the estimated intraoperative blood loss. PBM programs are implemented worldwide, at the hospital/institutional or national level. They aim to supervise the medical care provided during the hospitalization of a patient through interdisciplinary methods, in order to reduce the consumption of blood products, especially during the perioperative period, but also outside it. These measures must be applied throughout the care period of the surgical patient, being initiated preoperatively, continued intraoperatively and postoperatively. The experience of the centers in which these programs were correctly applied throughout the care of a surgical patient, led to reduced mortality, morbidity, reduced number of days of hospitalization and costs. As a result, the use of medical system resources is optimized, in complete safety for the patient. **Conclusions:** A well-implemented PBM is needed to improve the patient's status in terms of anemia with the ultimate goal of improving post-operative progression. **Keywords:** transfusion, anemia, erythropoiesis, blood management.

Introducere

Transfuzia de sânge este cea mai utilizată metodă de tratament a anemiei pre-/intra-post-operatorie. S-a demonstrat faptul că această metodă de tratament are numeroase efecte adverse. De-a lungul anilor s-au cercetat și dezvoltat metode de reducere ale acestor riscuri [1].

Testele de depistare a sifilisului practicate la începutul anului 1947 și descoperirea Virusului Imunodeficienței Umane au dus la introducerea screeningului de rutină a sângelui destinat transfuziei. Între anii 1970 și 1980, până la 10% dintre pacienții transfuzați au fost infectați cu Virusul Hepatic C [2]. Există dovezi care sugerează că transfuzia intraoperatorie crește riscul și duce, dependent de doză, la creșterea mortalității și a morbidității [3]. Chiar și transfuzia unei singure unități de masă eritrocitară poate crește mortalitatea, crește riscul de dezvoltare a pneumoniei și a sepsisului [4]. Efectele adverse cauzate de transfuzie includ efecte imunomodulatoare, supraîncărcarea circulatorie și riscuri infecțioase (Tabel 1) [1].

Studiul *Evaluarea Vârstei Sângelui (Age of Blood Evaluation)* efectuat pentru a evalua riscurile asociate depozitării sângelui nu a putut demonstra creșterea riscurilor asociate administrării sângelui depozitat versus transfuziei de sânge proaspăt [5].

1.OPTIMIZAREA ERITROPOIEZEI

Optimizarea anemiei preoperatorii

Anemia este definită ca fiind deficiența masei eritrocitare circulante cu o concentrație a hemoglobinei mai puțin de 13 mg/dl pentru sexul masculin și mai puțin de 12 mg/dl pentru sexul feminin [6].

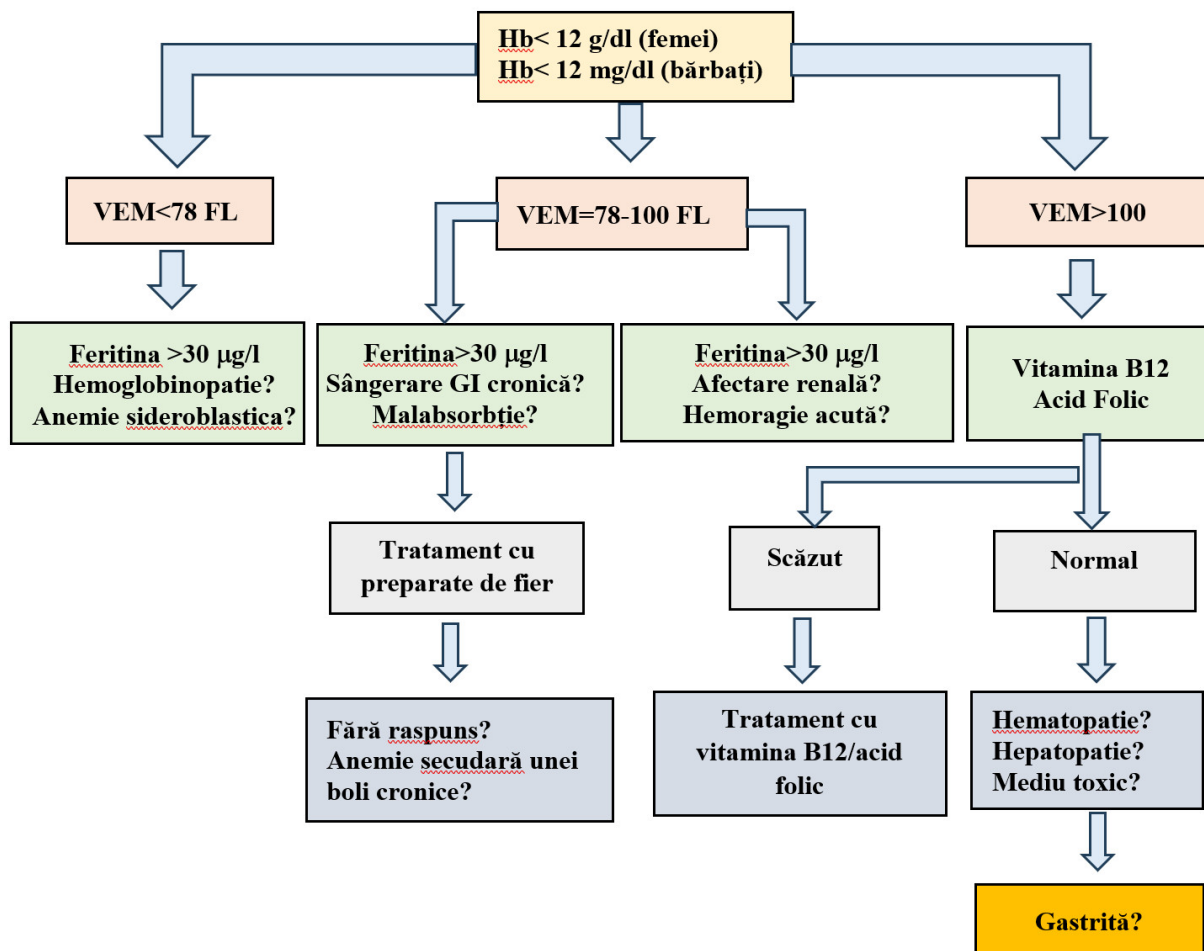
Literatura o citează ca fiind un factor de risc independent pentru creșterea mortalității și morbidității în ceea ce privește pacienții supuși unei intervenții chirurgicale [7, 8].

La analiza a 227.425 pacienți supuși unei intervenții chirurgicale în regim elective, 69.229 dintre aceștia aveau anemie preoperatorie [9]. Un alt studiu efectuat pe 310.311 veterani din 132 de centre, a demonstrat că anemia (predominant la vârstnici) s-a asociat cu un risc crescut de mortalitate postoperatorie pe o perioadă de 30 de zile și un risc crescut de apariție a complicațiilor cardiace în intervențiile chirurgicale în regim elective sau în regim de urgență [10]. În alt studiu efectuat pe un grup de 23.348 de pacienți supuși intervenției chirurgicale de colecistectomie, atât prin abord laparoscopic cât și prin abord classic, s-a demonstrat că anemia preoperatorie a crescut riscul apariției complicațiilor postoperatorii cum ar fi: insuficiența renală acută, infarct miocardic sau atac vascular cerebral [11].

Tabel 1. Efectele adverse cauzate de transfuzie

RISC	MECANISM
Imunomodulare	Mediatori acumulați în sângele depozitat
Încărcare circulatorie	Acutizarea insuficienței cardiace congestive sau a insuficienței ventriculare stângi.
Afectare acută a plămânului	Imuno-mediat: reacția anticorpilor donatorului cu celulele albe ale primitorului ce formează leucoaglutinate ce sunt reținute în plămân. Non-imuno-mediat: afectare inițială a endoteliului cu atragerea neutrofilelor ce sunt biologic activate de componentele depozitate. Afectare cauzată de ambele mecanisme ce duce la distrucția capilarului pulmonar cu extravazarea și activarea neutrofilelor.
Reacție hemolitică	Imediată: antigenele membranei celulare eritrocitare reacționează cu anticorpii din plasma donatorului. Tardivă: reexpunerea la antigenii celulelor eritrocitare la un primitor alloimunizat declanșează reacția.
Reacție acută non-hemolitică	Febra: anticorpii primitorului reacționează cu antigenii leucocitelor donatorului.
Purpura post-transfuzională	Distrugerea plachetelor circulante din cauza reacției dintre anticorpii primitorului și antigenii donatorului
Infecția	Virală, bacteriană, cu prioni. Contaminare directă.

Figura 1. Algoritm de diagnostic al anemiei



Detectarea anemiei

Evaluarea minimă a anemiei include: indicii eritrocitari, feritina serică, saturația transferinei, proteina C reactivă. Evaluarea complexă include vitamina B12, acidul folic, lactat dehidrogenaza, creatinina, număratoarea reticulocitelor precum și frotiul de sânge periferic (Figura 1)

Tratamentul anemiei

Tratamentul trebuie luat în considerare la toți pacienții ce au nivelul de hemoglobină sub valorile normale. Calea de administrare a tratamentului depinde de etiologia, severitatea și simptomele anemiei. Administrarea de fier se recomandă când anemia prin deficit de fier este prezentă și trebuie luată în considerare atunci când deficitul de fier este prezent, dar valorile hemoglobinei sunt normale. Obiectivele tratamentului anemiei sunt: normalizarea valorilor hemoglobinei, feritinei serice și a saturației transferinei, evitarea scăderii suplimentare a hemoglobinei, evitarea transfuziilor de sânge, ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții.

În cazul terapiei cu fier, răspunsul eritropoietinei este considerat adecvat dacă se obține o creștere a concentrației hemoglobinei cu cel puțin 2 g/dL sau normalizarea valorilor în 4 săptămâni de tratament. Creșterea de 2 g/dL poate fi obținută prin terapie cu fier intravenos în 2–4 săptămâni. Fierul administrat intravenos este mai eficient și mai bine tolerat decât fierul oral [12].

Optimizarea funcției cardio-vasculare preoperatorii

Optimizarea funcțiilor cardio-vasculară și pulmonară este necesară pentru îmbunătățirea toleranței la anemie la pacienții cu boli cardio-vasculare și un hematocrit scăzut preoperator. Aceștia au un risc crescut de deces față de pacienții fără boli cardio-vasculare cu același nivel al hematocritului. Nivelul critic al hematocritului la acești pacienți este semnificativ mai crescut, de cca 18%. Oxigenarea arterială este alterată prin scăderea capacității de transport a sângelui, pe de altă parte hemodiluția perturbă schimbul gazos la nivel pulmonar.

Riscul de complicații cardiace perioperatorii depinde de starea pacientului înainte de intervenție, prevalența comorbidităților, de amploarea și durata intervenției chirurgicale. Ne putem aștepta să apară complicații cardiace la pacienții supuși intervențiilor chirur-

gicale cu stres hemodinamic și cardiac prelungit, dacă au boală ischemică coronariană documentată, asimptomatică, disfuncție de ventricul stâng sau patologie valvulară.

În cazul intervențiilor chirurgicale majore, incidența deceselor de cauză cardiacă variază între 0,5-1,5%, iar incidența complicațiilor cardiace non-fatale se situează între 2,0% și 3,5%. Dacă ne referim la populația statelor membre ale Uniunii Europene, aceste cifre reprezintă 150.000 - 200.000. Reacția organismului indusă de stresul intervenției chirurgicale presupune eliberare de catecolamine care declanșează un stres hemodinamic, cu vasospasm, reducere a activității fibrinolitice, activare plachetară și o stare de hipercoagulare. La pacienții cu boală ischemică coronariană semnificativă, infarctul miocardic poate să apară și din cauza unui dezechilibru susținut între cererea și oferta de oxigen în context de tahicardie și creștere a contractilității miocardice [13].

Transfuzia de sânge autolog

Progresul din domeniul chirurgiei și lărgirea posibilităților intervențiilor chirurgicale în mare măsură sunt determinate pe de o parte de aplicarea tehnicilor operatorii atraumatice cu economisirea de sânge, iar pe de altă parte de elaborarea metodelor de restabilire a pierderii sanguine. Etapa actuală a dezvoltării transfuziologiei clinice se caracterizează prin creșterea continuă a riscurilor la utilizarea sângelui donat și componentelor lui. În primul rând, aceasta se datorează riscului de contaminare a recipientului cu infecții hemotransmisibile (hepatitele B și C, HIV și altele), pericolului apariției dereglărilor imunologice, reacțiilor și complicațiilor posttransfuzionale. Datorită micșorării numărului de donatori și capacității donatoare a populației, apar probleme privind aprovizionarea continuă și ritmică a instituțiilor medicale cu sânge donat.

Utilizarea sângelui autolog în scop de restabilire a pierderii de sânge presupune reinfuzia (retransfuzia) sângelui și componentelor lui, prelevate de la pacient înainte de intervenția chirurgicală, în timpul acesteia și după ea.

Pacientul care este programat pentru o intervenție chirurgicală, care se estimează că va necesita transfuzie de sânge, se va adresa spitalului sau centrului de donare cu 6 săptămâni anterior intervenției chirurgicale programate pentru a dona sânge care va fi stocat în vederea propriului uz.

Pacienții cu un nivel normal al hemoglobinei pot dona până la 5-6 unități de sânge. Ei

pot dona sânge dacă nivelul hemoglobinei depășește 11g/dl sau hematocrit mai mare de 34%.

Prima recoltare va fi realizată cu 40 zile anterior operației, iar ultima cu minim 3 zile anterior acesteia, deși ghidurile *American Association of Blood Banks*, interzic donarea autologă cu 72 de ore înaintea intervenției chirurgicale planificate. Ideal ar fi ca recoltarea (colectarea) sângelui să se termine cu 2 săptămâni anterior operației pentru a permite organismului să-și refacă volumul sanguin și eritrocitele.

Administrarea de eritropoetină umană și suplimentarea orală cu preparate de fier accelerează producția de eritrocite și permite recoltări mai frecvente pentru intervențiile chirurgicale planificate.

Folosirea transfuziilor sângelui autolog și componentelor lui sub diferite forme este justificată doar la utilizare sistematică, nu și sporadică. Acestea trebuie să devină o tactică general acceptată în secțiile de profil chirurgical pentru restabilirea pierderii de sânge. Aceasta este condiția absolută pentru ca toate aspectele organizatorice ale utilizării sângelui autolog să devină stereotip de activitate a secțiilor chirurgicale, modificând în mod implicit atitudinea psihologică și profesionistă a personalului medical. Se obține orientarea spre limitarea maximală a utilizării hemocompONENTELOR donate. O asemenea abordare a problemei actualmente corespunde tendințelor de dezvoltare a transfuziologiei clinice. De remarcat, că la suportul transfuziologic al tratamentului chirurgical, transfuzia de sânge alogen se admite doar în prezența unor contraindicații absolute pentru utilizarea sângelui autolog al pacientului [14].

Administrarea de eritropoetină

Eritropoietina poate fi utilizată pentru a reduce utilizarea de sânge alogen. Eritropoietina ar trebui administrată atunci când este posibilă reducerea necesarului de sânge alogen, mai ales la anumite categorii de pacienți (de exemplu: insuficiența renală, anemia din bolile cronice, refuzul de transfuzie). Hemoglobina crește după aproximativ o săptămână de la administrare, eritropoietina fiind eficientă la pacienții anemici la care se estimează o pierdere de sânge intraoperatorie de peste 1 litru.

2. MODALITĂȚI INTERDISCIPLINARE DE CONSERVARE A SÂNGELUI

Strategia de reducere a pierderii de sânge intraoperator trebuie stabilită de către medicul chirurg și medicul anestezist în funcție de tipul intervenției chirurgicale, valoarea hemoglobinei, a hematocritului și pierderea de sânge intraoperatorie estimată.

Optimizarea coagulopatiei

Coagulopatia este definită prin scăderea trombocitelor sub $50.000 / \text{mm}^3$, o valoare a INR-International Normalized Ratio - mai mare de 1,5 sau un timp partial de trombotoplastină cel puțin dublu față de valoarea de control.

În chirurgie, hemoragia este inevitabilă, dar dacă devine excesivă, trebuie explorată. Există patologii foarte variate care sunt însoțite de alterarea hemostazei, manifestându-se clinic printr-un sindrom hemoragipar sau trombotic de grade diferite sau se constată doar modificarea patologică a probelor speciale de laborator. Preoperator se efectuează întreruperea sau modificarea tratamentului anticoagulant sau antiagregant, administrarea profilactică de droguri procoagulante pentru a limita pierderea de sânge sau administrare de eritropoetină pentru a reduce utilizarea de sânge alogen [15].

Managementul intra- și postoperator al coagulopatiilor potențiale sau instalate include: aprecierea vizuală (macroscopică) a câmpului operator și teste de laborator pentru monitorizarea coagulopatiei, transfuzia de trombocite, transfuzia de plasmă proaspăt congelată, transfuzia de crioprecipitat, administrarea de medicamente pentru tratamentul hemoragiilor masive (ex. desmopresina, hemostatice locale) și factorul VII activat recombinant. Aprecierea vizuală (macroscopică) a câmpului operator este procedura standard și include aprecierea prezenței sângerărilor microvasculare și cantitatea de sânge prezent. Monitorizarea coagulopatiei se face prin teste rapide intraoperator și postoperator. La un pacient cu hemoragie, obținerea testelor de coagulare este de asemenea practica standard. Literatura de specialitate sugerează existența unei corelații între testele de coagulare și hemoragia perioperatorie, în funcție de tipul de fluide folosit pentru repleția volemică [16].

Strategii farmacologice de conservare a sângelui

Datele din literatură susțin folosirea desmopresinei și a hemostaticelor topice în tratamentul hemoragiilor importante [17]. Deși nu

există un număr suficient de mare de studii clinice care să ateste eficiența factorului VII activat recombinant în tratamentul hemoragiilor microvasculare masive (de exemplu în coagulopatii), multiple studii de caz indică eficacitatea acestuia ca ultimă linie terapeutică atunci când tratamentele convenționale au eșuat. În pofida unui număr mare de lucrări publicate, definirea precisă a momentului când transfuzia unui component sanguin este necesară, nu este clar elucidată. Multiple studii au evaluat algoritmi de transfuzie la pacienți și prognosticul acestora, în special în chirurgia cardiacă, dar literatura este insuficientă pentru a defini algoritmi de transfuzie în coagulopatii la pacienții chirurgicali cu hemoragii substanțiale.

La un pacient cu hemoragie, trombocitele trebuie administrate când numărul lor scade sub $50.000/\text{mm}^3$, plasma proaspăt congelată trebuie administrată atunci când INR sau aPTT sunt crescute, iar crioprecipitatul trebuie administrat atunci când concentrația fibrinogenului este sub 80mg/dl . Utilizarea factorului VII activat recombinant ca ultimă linie terapeutică este indicată atunci când opțiunile tradiționale au fost epuizate. Desmopresina ar trebui administrată în prezența unei sângerări microvasculare masive, iar hemostaticele topice sunt indicate pentru controlul sângerărilor semnificative [16].

Strategii anestezice de conservare a sângelui

Strategiile anestezice sunt reprezentate de hipotensiunea controlată, poziția pacientului pe masa de operație, administrarea lichidelor cu prudență și hemodiluția normovolemică intraoperatorie.

Hipotensiunea controlată reprezintă tehnica prin care tensiunea arterială medie poate fi scăzută până la valoarea de 50 mmHg , iar în cazul pacienților cu patologii cardiace sau neurologice tensiunea arterială medie poate fi scăzută până la 60 mmHg fără afectarea organelor vitale. Această tehnică anestezică permite efectuarea unor intervenții chirurgicale complexe într-un mediu aproape fără sânge.

Pacientul trebuie poziționat pe masa de operație astfel încât locul inciziei să fie deasupra nivelului cordului ducând la scăderea sângerării prin reducerea presiunii hidrostactice în atriul drept. Administrarea lichidelor intraoperator se face cu prudență pentru a preveni coagulopatia diluțională.

Hemodiluția normovolemică intraoperatorie este o altă metodă de abordare a hemoragiilor masive intraoperatorii anticipate. La

începutul intervenției chirurgicale, imediat după inducția anesteziei și înaintea începerii actului operator propriu-zis, eritrocitele sunt îndepărtate în timp ce volumul intravascular este menținut cu soluții coloidale sau cristaloidale.

Scăderea vâscozității sanguine îmbunătățește perfuzia la nivelul microvascularizației. Sângele extras este păstrat la temperatura camerei și reinfuzat la sfârșitul procedurii chirurgicale.

Această metodă are limite practice care țin de condiția medicală a pacientului și comorbiditățile acestuia (pulmonare, cardiace, renale), de cantitatea de sânge extrasă, de limitele impuse de oxigenarea țesuturilor, de efectele hemodiluției asupra sistemului de coagulare și de intervalul de timp în care sângele poate fi stocat.

Strategii chirurgicale de conservare a sângelui

Chirurgia este invazivă prin definiție, dar actul chirurgical trebuie făcut în așa fel încât distrugerile tisulare să fie minime. Prinderea țesuturilor cu mâna sau cu pensa trebuie să evite strivirea sau perforarea; întinderea excesivă trebuie de asemenea evitată deoarece poate duce la sfâșiere sau la ruperea vaselor. Manevrarea țesuturilor se va face doar cu instrumente adecvate.

Pierderea de sânge în cursul operației trebuie să fie cât mai redusă cu putință. Chiar și cea mai delicată disecție este însă însoțită de hemoragie. Hemostaza trebuie făcută imediat ce este posibil, trebuie însă evitate gesturile precipitate care ar putea duce lezarea unor structuri adiacente. Cel mai frecvent utilizate metode de hemostază sunt ligatura, electrocauterizarea și aplicarea unor agenți hemostatici. În cazul hemoragiei prin lezarea unor vase mari, importante, hemostaza se face în același timp cu repararea defectului (sutura vasculară). Toate aceste manevre trebuie făcute cu răbdare, în condițiile expunerii clare a sursei hemoragice.

Salvarea celulară intraoperatorie este o tehnică prin care sângele pierdut în câmpul operator steril este colectat prin aspirare sub presiune joasă într-un rezervor, spălat și filtrat sau doar filtrat și returnat pacientului în timpul operației. O mare cantitate de sânge poate fi salvată pe această cale, reducând necesarul de sânge alogen. Această metodă este cel mai frecvent folosită în intervențiile chirurgicale care presupun o sângerare majoră și implică un necesar transfuzional crescut.

3. UTILIZAREA OPTIMĂ A SÂNGELUI

Pentru a utiliza sângele disponibil cât mai optim trebuie stabilită o valoare a hemoglobinei cât mai scăzută anterior transfuzării de sânge. Numeroase studii au demonstrat că valoarea prag tradițională a hemoglobinei de 10g/dl are numeroase dezavantaje cum ar fi creșterea mortalității, creșterea costurilor și creșterea incidenței infecțiilor postoperatorii.

Actual pragul a valorii hemoglobinei este de 7g/dl, indiferent de patologia pacienților, numit și „prag restrictiv”. Excepție fac pacienții coronarieni cu simptomatologie prezentă care trebuie să aibă o valoare a hemoglobinei de 10-12g/dl.

Pentru stabilirea administrării sângelui pe-rioperator este necesară estimarea pierderii de sânge tolerată de către pacient, astfel fiind calculată după formula „pierdere de sânge permisă” (allowable blood loss - ABL) și reprezintă raportul dintre diferența hematocritului actual cu hematocritul prag și produsul dintre hematocrit mediu și volemie. Hematocritul prag reprezintă valoarea minimă a hematocritului permisă anterior deciziei de a ad-

ministra sânge. Este o valoare teoretică care se obține prin reducerea hematocritului actual cu 30% sau în cazul pacienților cu patologie cardiacă stabilă cu 20%, iar în cazul pacienților critici cu doar 10%. Volemia se obține prin înmulțirea greutății pacientului cu 70 [18].

Concluzii

Combinarea tehnicilor de recuperare a sângelui, precum și transfuzia de sânge alogen sunt cele mai eficiente metode pentru limitarea sângerării intraoperatorii. Strategia trebuie stabilită preoperator de către medicul anestezist și echipa chirurgicală, în funcție de tipul intervenției chirurgicale, valoarea hemoglobinei și hematocritului, pierderea de sânge intraoperatorie estimată.

Utilizarea rațională a produselor de sânge este o parte esențială a îmbunătățirii calității îngrijirilor medicale adresate bolnavului chirurgical. În afara recomandărilor precedente, o modalitate de raționalizare a consumului de produse de sânge este utilizarea unui protocol transfuzional restrictiv.

Bibliografie

1. Clevenger B, Mallett SV, Klein AA, Richards T. - Patient blood management to reduce surgical risk. *Br J Surg*. 2015 Oct;102(11):1325-37.
2. Tobler LH, Busch MP. - History of posttransfusion hepatitis. *Clin Chem* 1997; 43: 1487-1493).
3. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, Austin PC, Zwischenberger JB. - Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg* 2012; 147: 49-55.)
4. Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, Vaughan TB, Zwischenberger JB. - Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208:931-937.
5. Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC et al. - Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1410-1418.
6. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. - Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116: 58S-69S.
7. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. - Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002; 102: 237-244.
8. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. - Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009; 110:574-581.
9. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A et al. - Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396-1407.
10. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G et al. - Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007; 297: 2481-2488.
11. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, Singal B, Cleary RK. - Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J Am Coll Surg* 2011; 212:187-194.
12. Diculescu M, Gheorghe L, Gheorghe C et al. - Ghid de diagnostic și tratament al anemiei și deficitului de fier în bolile inflamatorii intestinale.

13. Kristensen SD, Knuuti J et al. - Ghidul privind intervențiile chirurgicale non-cardiace: evaluarea și managementul cardiovascular. *Eur Heart J* 2014.
14. Cebotari S, Bulat I. Ghid privind organizarea preparării și utilizării sângelui autolog și componentelor lui. Ministerul sănătății: centrul național de transfuzie a sângelui. Chișinău. 2009.
15. Copotoiu SM, Azamfire L. - Ghid de bună practică în terapie intensivă manualul supraviețuirii asistenței de anestezie terapie intensivă. *Procedurile clinicii ATI Tg.Mureș*. 2008.
16. Marinescu SM, Manolescu R. - Ghiduri practice pentru transfuzia de sânge și terapiile adjuvante. *Recomandări și Protocoale în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență*. Timisoara. 2009
17. Garcia A. *Critical Care Issues in the Early Management of Severe Trauma*. *Surg Clin North Am*. 2006 Dec; 86(6): 1359–1387.
18. Drăgoescu A, Stoica M, Drăgoescu O, Stănculescu A. *Tehnici de economisire a sângelui*. UMF Craiova CEEA. Targu Mures. 2014