

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
SPECIALITATEA PEDIATRIE**

**ROLUL ERITROPOETINEI ÎN
PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL
ANEMIEI DE PREMATURITATE
PROMISIUNI ȘI CONTROVERSE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. ARION CONSTANTIN**

**Student doctorand:
DEMETRIAN MIHAELA**

2020

Cuprins

Introducere	10
I. Partea generală	
1. Eritropoieza	
1.1 Dezvoltarea sistemului hematopoietic.....	16
1.2 Diferențierea eritrocitelor.....	18
1.3 Modificările anatomice și funcționale în cursul hematopoiezei.....	19
2. Anemia de prematuritate	
2.1 Introducere.....	30
2.2 Fiziopatologia anemiei de prematuritate.....	31
2.3 Abordarea anemiei de prematuritate.....	35
2.4 Prevenirea și tratamentul anemiei de prematuritate.....	36
2.5 Urmărirea pacienților cu anemie de prematuritate.....	43
3. Rolul Eritropoietinei în tratamentul anemiei de prematuritate	
3.1 Rolul eritropoietinei și a receptorilor EPO în dezvoltarea eritropoiezei.....	44
3.2 Fiziopatologia eritropoietinei în anemia prematurului.....	48
3.3 Posibile efecte adverse ale eritropoietinei (rHuEPO)	50
3.4 Concluzii.....	51
4. Transfuziile la nou născut	
4.1 Introducere.....	52
4.2 Eliberarea oxigenului la nivel tisular.....	52
4.3 Indicațiile pentru transfuzia eritrocitară.....	54
4.4 Testele preliminarei transfuziilor la copii	55
4.5 Măsuri speciale de control.....	56
4.6 Recomandările pentru administrarea componentelor sanguine.....	59
4.7 Complicațiile transfuziilor.....	61
4.8 Reducerea numărului de donatori/copil.....	64
II. Contribuții personale	
5. Profilaxia și tratamentul anemiei prematurului - Registrul Central al Studiilor Controlate Cochrane (noiembrie 1990 – septembrie 2017)	
5.1. Introducere, obiective.....	68

5.2. Studiile despre eritropoetina umană recombinată (rHuEpo).....	68
5.3. Studiile despre transfuziile de masă eritrocitară la nou născut.....	75
5.4. Studiile ce măsoară parametrii biologici ce definesc nevoia de transfuzie.....	76
5.5. Studiile despre suplimentarea cu fier și vitamine.....	79
5.6. Studiile despre suplimentarea cu vitamina E.....	80
6. Studii clinice ale anemiei de prematuritate	
6.1. Motivație și scurt istoric al studiilor.....	81
6.2. Pacienți și metodă	82
6.3. Analiza statistică	84
6.4. Rezultate.....	85
6.5. Concluzii	86
Diagrama studiilor clinice ale anemiei de prematuritate.....	87
7. Studiul I Rolul eritropoetinei (rHu – Epo) în profilaxia și tratamentul anemiei de prematuritate	
7.1. Obiective.....	88
7.2. Pacienți și metode.....	88
7.3. Rezultatele studiului.....	91
7.4. Discuții.....	98
7.5. Concluziile primului studiu.....	101
8. Studiul II Eritropoetină versus ghiduri restrictive de transfuzie	
8.1. Obiective și motivația studiului.....	102
8.2. Pacienți și metodă.....	102
8.3. Rezultatele studiului 2	104
8.4. Discuții.....	108
8.5. Concluzii.....	109
9. Studiul III Administrarea precoce a eritropoietinei pentru a preveni transfuziile de concentrat eritrocitar la prematurii cu greutate foarte mica la naștere	
9.1. Introducere.....	111
9.2. Descrierea studiului	112
9.3. Obiectivele studiului.....	114
9.4. Material și metodă	114
9.5. Rezultate.....	117
9.6. Discuții	128
9.7. Concluzii	130

10. Studiul IV Importanța raționamentului clinic în adaptarea ghidurilor de transfuzie la nou născut	
10.1. Introducere.....	131
10.2. Material și metode.....	133
10.3. Rezultate.....	136
10.4. Discuții.....	144
10.5. Concluzii.....	145
11. Studiul V Efectul schimbării protocoalelor de îngrijire perinatală la prematurii cu greutate foarte mică la naștere în reducerea numărului de transfuzii	
11.1. Introducere.....	148
11.2. Motivația studiului.....	148
11.3. Pacienți și metodă.....	149
11.4. Rezultate.....	151
11.5. Discuții.....	156
11.6. Concluzii.....	158
12. Studiul VI Monitorizarea noninvazivă (NIRS) a oxigenării tisulare cerebrale în anemia de prematuritate	
12.1 Introducere /Ipoteză de lucru.....	159
12.2 Pacienți și metodă	161
12.3 Rezultate.....	164
12.4 Discuții.....	173
12.5 Concluzii	176
13. Tehnici de reducere a numărului de transfuzii la prematurii cu greutate extrem de mică la naștere și sugestii pentru ghiduri de transfuzie	
13.1 Introducere.....	177
13.2.Sugestii pentru reducerea transfuziilor la prematuri.....	178
13.3 Sugestii pentru ghiduri de transfuzii.....	180
Concluzii.....	184
Bibliografie	190
Anexe	220

STUDII CLINICE ALE ANEMIEI DE PREMATURITATE

Motivație și scurt istoric al studiilor personale

În România indicele de prematuritate s-a menținut constant în ultimii 10 ani în jurul valorii de 9% și corespunde celor din țările europene. Sunt centre regionale din România unde rata nașterilor premature poate ajunge la 12-14%. Aproximativ 4% din totalul de nou născuți au vârsta de gestație sub 28 de săptămâni. Anemia de prematuritate este una din cele mai frecvente patologii întâlnite în practica noastră. Peste 50% din prematurii sub 32 de săptămâni și 80% din prematurii sub 28 de săptămâni și greutate sub 1000 g au nevoie de transfuzii pentru corecția anemiei.

În ultimii 10 ani am încercat să limităm numărul transfuziilor prin scăderea pierderilor iatrogene de sânge, folosirea Eritropoietinei ca alternativă de tratament precum și prin elaborarea unor ghiduri mai restrictive de transfuzie, adaptate totuși fiecărui caz în parte. Am realizat șase studii legate de anemia de prematuritate ce se întind pe o perioadă de 10 ani ce au înrolat 1155 de prematuri cu vârsta de gestație ≤ 32 de săptămâni.

Primul studiu a avut ca obiectiv aprecierea siguranței și eficienței eritropoietinei (rHuEPO) ca alternativă de tratament în anemia de prematuritate și rolul ei în reducerea numărului de transfuzii la prematurii cu greutate foarte mică la naștere (VLBW). Rezultatele obținute după trei ani de tratament cu Eritropoietină (rHuEPO) au fost conforme cu cele existente la acea dată în studiile publicate în literatura medicală de specialitate. După anul 2010 studiile referitoare la efectul Eritropoietinei în tratamentul anemiei prematurului aduc multe elemente de incertitudine și tendința pare a fi mai degrabă o modificare a ghidurilor de transfuzie care devin mai restrictive.

Aceste controverse legate de folosirea Eritropoietinei în tratamentul anemiei prematurului au dus la efectuarea unui nou studiu clinic în anul 2012, ce a avut ca obiectiv reducerea numărului de transfuzii prin aplicarea unor ghiduri mai restrictive de transfuzii versus terapie cu eritropoietină. Acest studiu a fost efectuat în perioada iunie 2012 – septembrie 2014 și a înrolat 184 de prematuri cu vârsta de gestație ≤ 32 săptămâni și greutate ≤ 1500 g ce au primit eritropoietină și terapie orală cu fier (grup EPO), fie numai cu terapie orală de fier, dar la care criteriile de transfuzie cu concentrat eritrocitar pentru corecția anemiei, au fost mult mai restrictive - grup restrictiv (GR).

Dificultatea în interpretarea rezultatelor din studiile transfuziilor la nou născut este aceea că ele măsoară ce primesc copiii de fapt și nu ceea ce ei au nevoie. Aceste studii subliniază dificultatea de a alege momentul în care copilul trebuie să primească transfuzia de CE. Există încă numeroase controverse cu privire la semnele clinice, simptomele, valori ale măsurătorilor de laborator ce ar trebui folosite pentru a determina momentul optim al transfuziei. De aceea am încercat într-un al treilea studiu clinic o corelație între „percepția clinică” și alegerea optimă a momentului în care prematurul are nevoie de transfuzie.

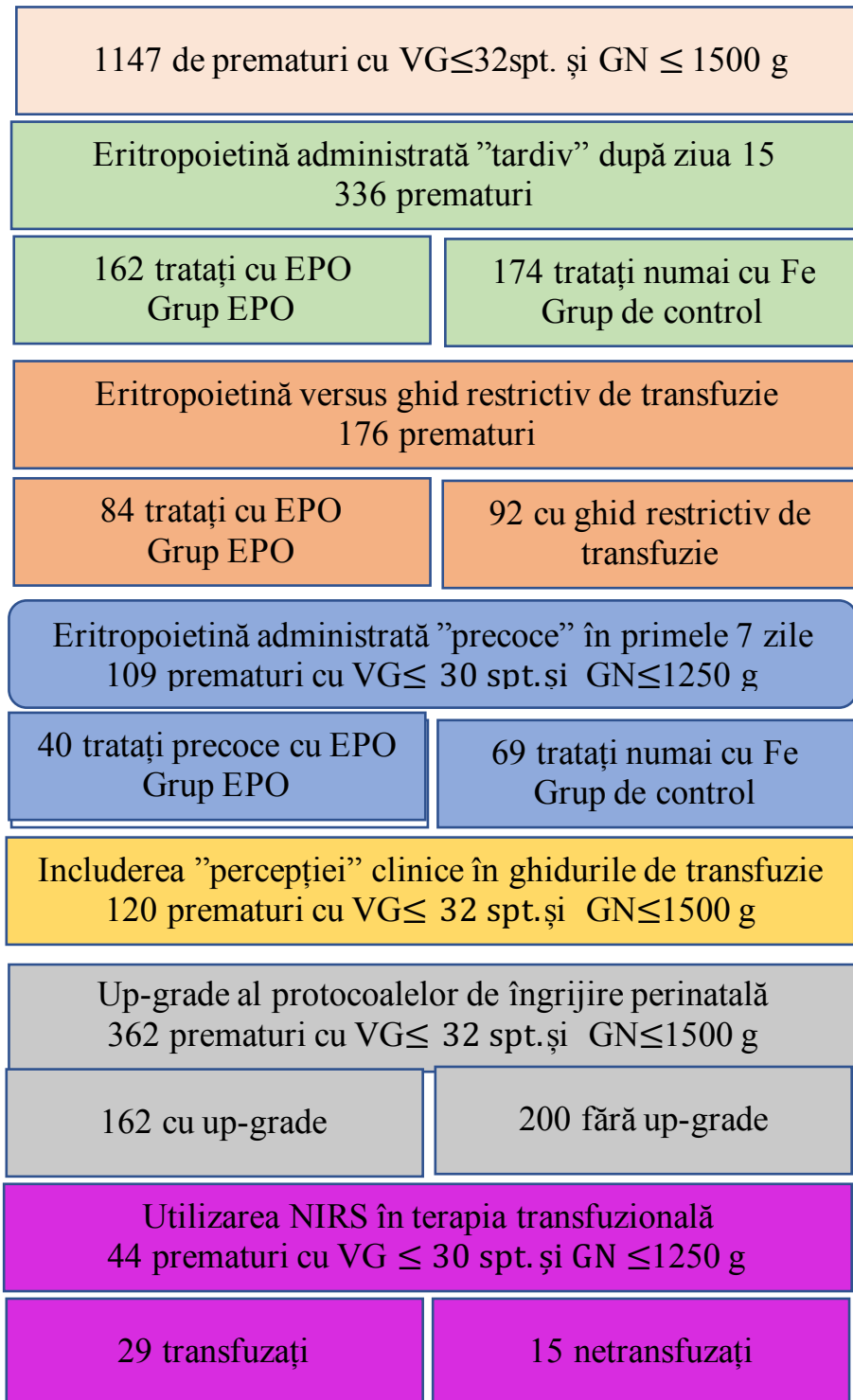
Scopul acestui studiu a fost de a determina dacă ghidurile curente pentru transfuzia de CE existente la acel moment în compartimentul de Terapie Intensivă Neonatală erau mai bune decât percepția clinică a simptomelor în recunoașterea pacienților care vor beneficia de transfuzie de CE. Obiectivul secundar a fost de a găsi care simptom al anemiei a fost cel mai frecvent întâlnit la pacienții ce au beneficiat de transfuzie de CE. Ipoteza studiului a fost că nou născuții transfuzați numai pe baza ghidurilor nu au avut o ameliorare clinică semnificativă și că asocierea percepției clinice este cu mult mai predictivă pentru necesitatea transfuziei.

Am urmărit de asemenea în ce măsură optimizarea îngrijirilor perinatale are impact asupra terapiei transfuzionale la prematurii $32 \leq$ săptămâni, într-un studiu retrospectiv, randomizat, efectuat în anul 2015 și care a inclus 362 de pacienți.

Într-un studiu efectuat în anul 2018, am investigat dacă măsurătorile NIRS (near infrared spectroscopy) înainte și după transfuziile cu CE pot răspunde la întrebarea: a reprezentat transfuzia un beneficiu? Pot fi măsurătorile derivate din NIRS utile pentru identificarea unor criterii mai obiective pentru ghidurile de transfuzie? Am emis ipoteza că măsurarea saturației cerebrale ($CrSO_2$) cu ajutorul NIRS, este posibil să selecteze prematurii care vor avea cel mai mare beneficiu clinic după transfuzia de CE.

Controversele privind includerea eritropoietinei ca standard de tratament al anemiei de prematuritate, au condus la un ultim studiu început în anul 2018 și finalizat în iunie 2019. Am utilizat terapia ”precoce” în primele 7 zile, la prematuri cu vârsta de gestație ≤ 30 de săptămâni și greutate ≤ 1250 grame. Scopul principal al studiului este de a demonstra eficiența și siguranța terapiei cu eritropoietină administrată precoce în primele 7 zile de viață, în reducerea numărului de transfuzii la prematurii cu greutate foarte mică la naștere. De asemenea sunt dovezi că administrarea precoce a eritropoietinei are efect neuroproteCTOR și scade și leziunile intestinale atât de frecvente la această categorie de prematuri.

DIAGRAMA STUDIILOR CLINICE ALE ANEMIEI DE PREMATURITATE



- **STUDIUL 1 – Prospectiv randomizat case-control**
- **STUDIUL 2 – prospectiv, randomizat case-control**
- **STUDIUL 3 – prospectiv, randomizat case-control**
- **STUDIUL 4 – retrospectiv, observațional**
- **STUDIUL 5 – retrospectiv, randomizat**
- **STUDIUL 6 – prospectiv, observațional, randomizat**

STUDIUL NR. 1

ROLUL ERITROPOIETINEI (rHu – EPO) ÎN PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL ANEMIEI PREMATURULUI

1.1. Obiective

Evaluarea eficienței Eritropoietinei (rHuEPO) în reducerea numărului de transfuzii la prematurii cu greutate foarte mică la naștere și vârstă de gestație ≤ 32 săptămâni.

1.2. Pacienți și metode

Studiul clinic a avut un caracter randomizat, prospectiv și a înrolat 336 prematuri cu vârsta de gestație ≤ 32 săptămâni și greutate ≤ 1500 grame îngrijiți în secția de Terapie Intensivă a Maternității „Polizu” între anii 2008-2010. Prematurii au fost împărțiți aleatoriu în două grupe: un grup EPO , (n = 162) ce a primit tratament cu Eritropoietină (rHuEPO) și un grup de control, (n = 174). Au fost incluși în studiu prematurii născuți consecutiv în această perioadă, fără nici o excepție selectându-i doar pe baza criteriilor de includere și excludere stabilite înainte de începerea studiului. După includerea în studiu s-a făcut randomizarea: în grupul EPO au fost incluși prematurii născuți în perioada 1 ianuarie 2008 – 31 iulie 2009, iar în grupul de control cei născuți după această perioadă până la finalul anului 2010. Cele două grupuri au fost similare la începutul studiului deoarece am folosit aceleași criterii de eligibilitate. S-au exclus din studiu cazurile de boală hemolitică sau hemoragică, malformații congenitale sau infecții (TORCH), hemoragia intraventriculară > gr II, enterocolita ulceronecrotică, sepsis. Dintre cei 336 prematuri incluși inițial în studiu, doar la 304 am putut finaliza studiul propus. Au fost excluși 32 pacienți din studiu, 17 din grupul de control și 15 din grupul EPO. La sfârșit, analiza datelor a fost realizată la cei 304 prematuri care au terminat studiul, 150 din grupul EPO și 154 din grupul de control. Cu excepția tratamentului cu Eritropoietină, cele două grupuri au fost tratate egal pentru anemia de prematuritate: fier oral, vitamina E și acid folic.

1.3. Rezultatele studiului

Nu au fost diferențe statistic semnificative între cele două grupuri privind greutatea la naștere (GN), vârsta de gestație (VG), valoarea hemoglobinei în prima zi de viață, incidența sindromului de detresă respiratorie (SDR) și administrarea de surfactant . De asemenea nu au fost diferențe semnificative statistic între durata ventilației mecanice, durata oxigenoterapiei și a comorbidităților asociate prematurității.

Volumele de sânge recoltate pentru investigațiile de laborator și pentru monitorizarea AGS au avut o medie de $34,3 \pm 1,6$ ml/kg/pacient pentru grup EPO și $33,9 \pm 2,3$ ml/kg/pacient la grupul de control cu $p=0,85$. Valoarea medie a hematocritului țintă pentru transfuzie a fost 28% pentru grupul EPO versus 27,5% la grupul de control, $p = 0,46$.

Valoarea sideremiei la cele două grupuri nu a diferit semnificativ, media fiind $54 \mu\text{g/l}$ pentru grupul EPO și $57 \mu\text{g/l}$ pentru grupul de control $p=0,4$; 95 de prematuri din grupul EPO și 83 din grupul de control au primit doza terapeutică de 6-8 mg/kg/zi .

Rezultatele care au putut fi asociate cu tratamentul cu Eritropoietină au fost cele care arătau : valoarea hemoglobinei la 4 și 6 săptămâni postnatal , numărul de transfuzii, volumul total de sânge transfuzat, răspunsul reticulocitar.

Curbele de hemoglobină și răspunsul reticulocitar : se observă un declin al curbelor de hemoglobină în primele două săptămâni la ambele grupe de pacienți datorat pierderilor sanguine prin flebotomii repetate. În ziua 21 se observă o ușoară creștere datorată corecției transfuzionale cu masă eritrocitară, cu valori ale hemoglobinei asemănătoare în cele două grupuri (10,3/10,4 g/dl). Efectul eritropoietinei devine evident după ziua 21 când valorile se mențin constante la ≈ 10 g/dl existând o diferență semnificativă statistic comparativ cu grupul netratat, EPO $10,2 \pm 1,8$ g/dl comparativ cu $8,4 \pm 2,8$ g/dl grup de control, $p = 0.003$ (Fig. nr. 1.1).

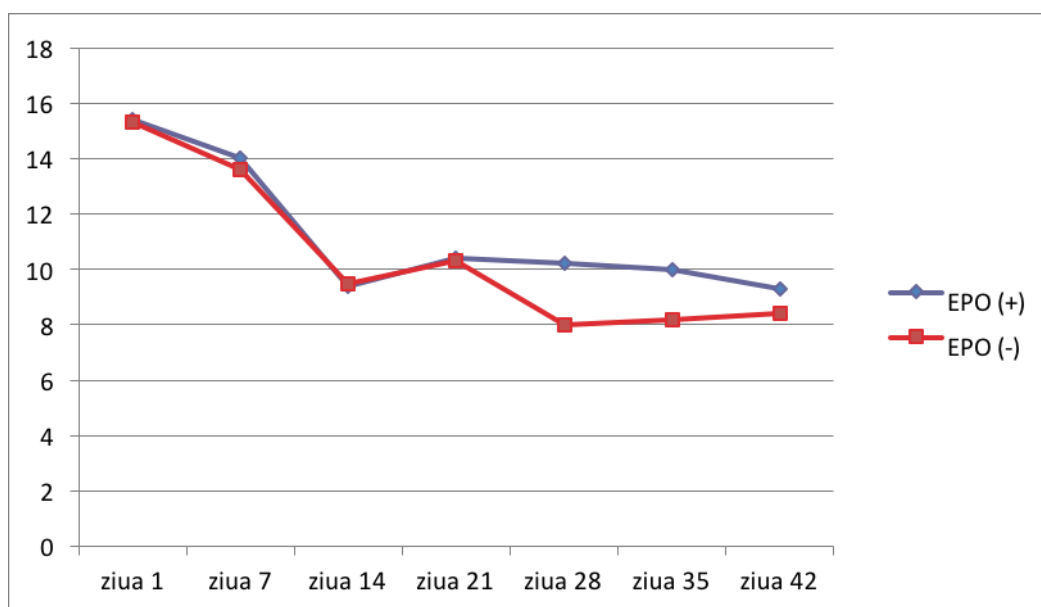


Fig. nr. 1.1 Curbele de hemoglobină la cele două grupuri

După 35 de zile nivelul hemoglobinei tinde să se egalizeze la ambele grupuri având o medie de 9,3 g/dl EPO, versus 8,4 g/dl grup de control, la 42 de zile, $p=0.03$.

Răspunsul reticulocitar a fost spectaculos după introducerea EPO. Se observă că răspunsul reticulocitar își atinge vârful la 14 zile de la debutul terapiei (ziua 28) și că există un procent de <25% de pacienți slab responsivi. La grupul EPO se observă o creștere a răspunsului reticulocitar în timp ce la grupul netratat există un declin constant, aceasta fiind în consens cu caracterul hiporegenerativ al anemiei de prematuritate. Totodată creșterea numărului de reticulocite nu poate fi folosit ca factor predictiv al vindecării anemiei de prematuritate, observându-se că nu există corespondent al creșterii valorii hemoglobinei (Fig. 1.2).

Transfuziile de concentrat eritocitar (CE)

Deoarece s-a aplicat același ghid pentru efectuarea transfuziei de concentrat eritocitar, valoarea medie a hematocritului „prag” a fost aproape asemănătoare la cele două grupuri: 28% pentru EPO versus 27.5%, cu $p=0.46$. În grupul EPO au existat 62 de prematuri care au primit transfuzii de CE (41,6%), iar în grupul de control 89 prematuri (58,4%).

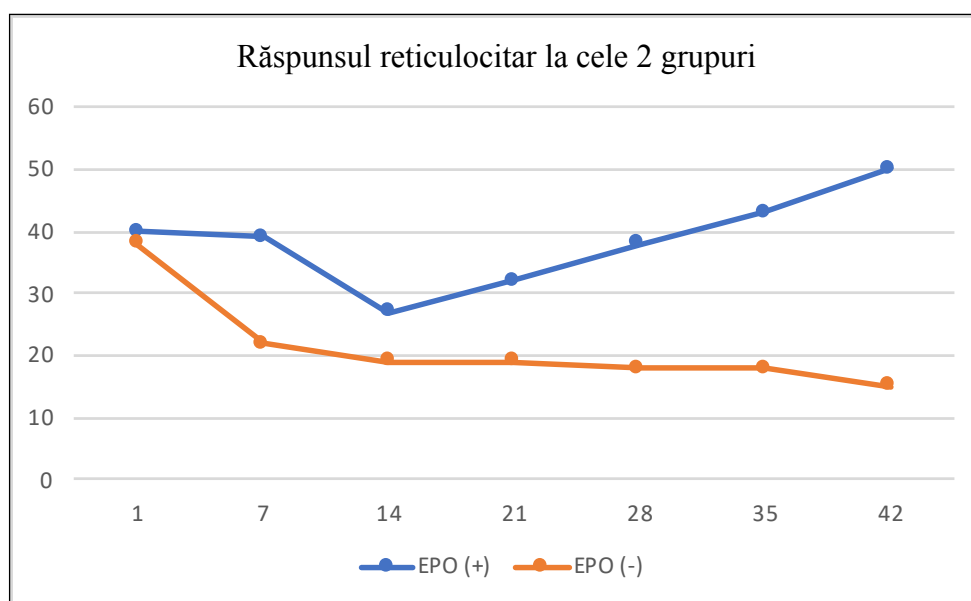


Fig.nr. 1.2 Curbele răspunsului reticulocitar la cele 2 grupuri

Numărul transfuziilor nu a diferit în primele 15 zile (înaintea începerii tratamentului cu eritropoietină, 1,0 – grup EPO versus 1,1 în grupul de control, $p = 0,82$). Numărul transfuziilor a fost de 3 ori mai mic la pacienții EPO în intervalul 15 – 28 zile, 0,7 EPO față de 2,1 grup de control, $p = 0,001$. După ziua 28 se observă o scădere a numărului de transfuzii în cele două grupuri, iar diferențele nu mai sunt semnificative statistic 0,45 EPO

față de 0,9 grup de control, $p = 0,52$. Media numărului total de transfuzii pe toată durata spitalizării a fost de $3,2 \pm 3$ la pacienții EPO comparativ cu $4,9 \pm 2,8$ la pacienții grupului de control, $p = 0.001$, iar numărul de transfuzii la grupul EPO a scăzut cu 1,7 transfuzii/pacient.

Cantitatea totală de sânge transfuzat a fost mai mare la pacienții grupului de control, **85 ml/kg** vs **58 ml/kg** la grupul EPO, $p = 0,003$; grupul de control a primit cu ~ 30 ml CE/pacient mai mult decât cei tratați cu eritropoietină. Durata spitalizării nu a diferit semnificativ ($69,4 \pm 22,8$ zile EPO față de $66,7 \pm 23,7$ zile grupul de control, $p=0,6$).

1.4. Concluzii

- a) Administrarea eritropoietinei rHuEPO la prematurii ≤ 32 de săptămâni *scade nevoile transfuzionale* (în grupul tratat numărul transfuziilor la externarea din maternitate a scăzut cu 1.7 transfuzii/pacient, iar volumul total de concentrat eritrocitar transfuzat a fost cu 30 ml mai mic comparativ cu grupul de control).
- b) Pierderile iatrogene de sânge influențează atât numărul de transfuzii, cât și volumul total de sânge transfuzat, și este necesară evitarea recoltărilor frecvente prin folosirea micrometodelor de laborator și monitorizarea noninvazivă.
- c) Răspunsul reticulocitar după administrarea de eritropoietină este mult mai intens decât evoluția curbelor de hemoglobină și nu poate fi folosit ca factor predictiv pentru vindecarea anemiei.
- d) În evaluarea anemiei și a nevoii de transfuzie la prematurii cu greutate foarte mică la naștere trebuie ținut cont de vârsta postnatală. După ziua 28 anemia este mai ușor tolerată și necesarul de transfuzii a scăzut la ambele grupe de prematuri.
- e) În aceste condiții este necesară realizarea unor ghiduri mai restrictive care să folosească valori mai mici ale hemoglobinei și hematocritului „prag” pentru decizia de transfuzie. Nevoile transfuzionale vor fi individualizate în funcție de vârsta de gestație, greutatea la naștere, vârsta postnatală, starea clinică a nou născutului.
- f) Folosirea Eritropoietinei ca metodă de terapie *standard* a anemiei de prematuritate rămâne discutabilă. Pentru o corectă evaluare este necesară reluarea administrării de eritropoietină în condițiile unor ghiduri restrictive de transfuzie, concomitent cu scăderea pierderilor iatrogene de sânge.

STUDIUL NR. 2

ERITROPOIETINĂ VERSUS GHIDURI RESTRICTIVE DE TRANSFUZIE

2.1. Obiective și motivația studiului

Reconsiderarea eficienței Eritropoietinei (rHuEPO) în contextul modernizării tehnicilor de îngrijire a prematurilor, a scăderii pierderilor iatrogene de sânge și al aplicării unor ghiduri de transfuzie mult mai restrictive.

2.2. Pacienți și metodă

Studiul clinic s-a desfășurat pe parcursul a doi ani (iunie 2012 – septembrie 2014) în SCOG "Filantropia" și a înrolat 176 prematuri cu vârsta de gestație ≤ 32 săptămâni și greutate ≤ 1500 grame. Prematurii au fost împărțiți aleator în două grupuri: un grup ce a primit eritropoietină și la care criteriile de transfuzie au fost liberale, grup EPO, n = 84, și un grup ce a primit doar terapie cu fier și la care criteriile de transfuzie au fost mult mai restrictive, ghid restrictiv GR, n = 92. Parametrii monitorizați: curbele de hemoglobină și hematocrit, răspunsul reticulocitar, volumele de sânge recoltate (ml/kg/pacient), numărul transfuziilor și volumul transfuzat, valorile hemoglobinei și hematocritului înainte de transfuzie.

De asemenea au fost monitorizați din punct de vedere al alimentației (APT/enterală) și creșterii (curbele calorice și proteice, curbele antropometrice), al comorbidităților asociate prematurității : sindromul de detresă respiratorie – SDR (surfactant, durata ventilației mecanice și a oxigenoterapiei), displazie bronhopulmonară (DBP), hemoragie peri/intraventriculară – HIV, retinopatie de prematuritate – ROP, enterocolita ulceronecrotică, infecții nosocomiale, durata spitalizării. Pentru delimitarea grupelor studiate s-a folosit criteriul de nominalizare EPO n=84, versus Ghid restrictiv (GR) n=92.

2.3. Rezultatele studiului

Nu au fost diferențe semnificative statistic între cele două grupuri privind vârsta de gestație (VG), greutatea la naștere (GN), valoarea hemoglobinei în prima zi de naștere. Media volumului de sânge recoltat a fost de 28 ml la grupul cu ghid restrictiv comparat cu 34 ml pentru grupul EPO, $p=0,009$. Aplicând modul de regresie lineară în analiza statistică rezultă că numărul de transfuzii scade exponențial cu scăderea volumului de sânge recoltat, $p=0,01$, Correlation Coefficient: $r^2= 0,3$.

Evoluția curbelor de hemoglobină este aproape identică la cele două grupe de prematuri. În ziua 42 media valorii de hemoglobină a fost de 9,3 g/dl pentru grupul EPO și 8,7 g/dl pentru grupul ghid restrictiv p=0,43 (Fig. 2.1)

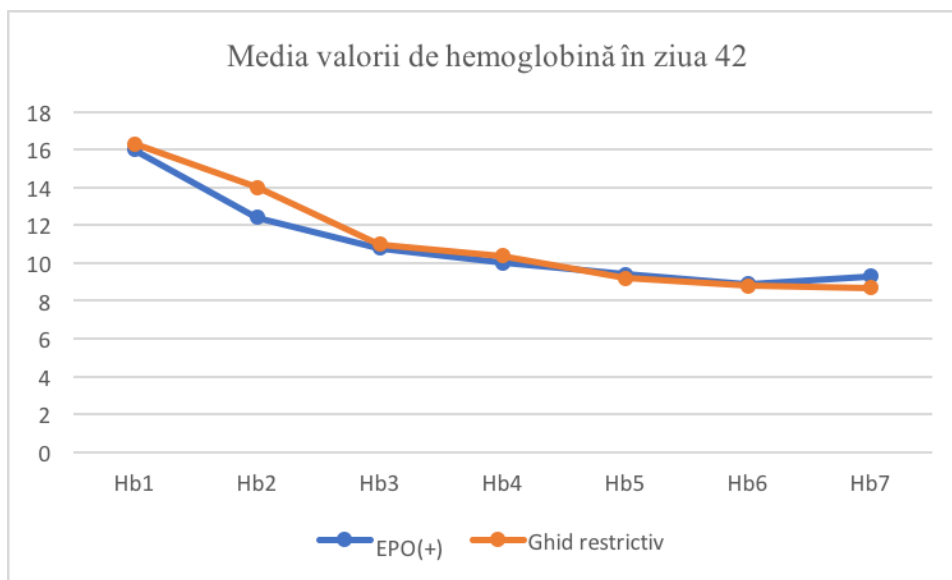


Fig. nr. 2.1 Media valorii de hemoglobină în ziua 42 (Hb7) în cele 2 grupuri

Răspunsul reticulocitar la prematurii ce au primit Eritropoietină apare la o săptămână de la prima doză, fiind maxim în ziua 42 . Pentru grupul ghid restrictiv există o scădere a răspunsului reticulocitar din săptămâna a 4-a (Fig. nr. 2.2).

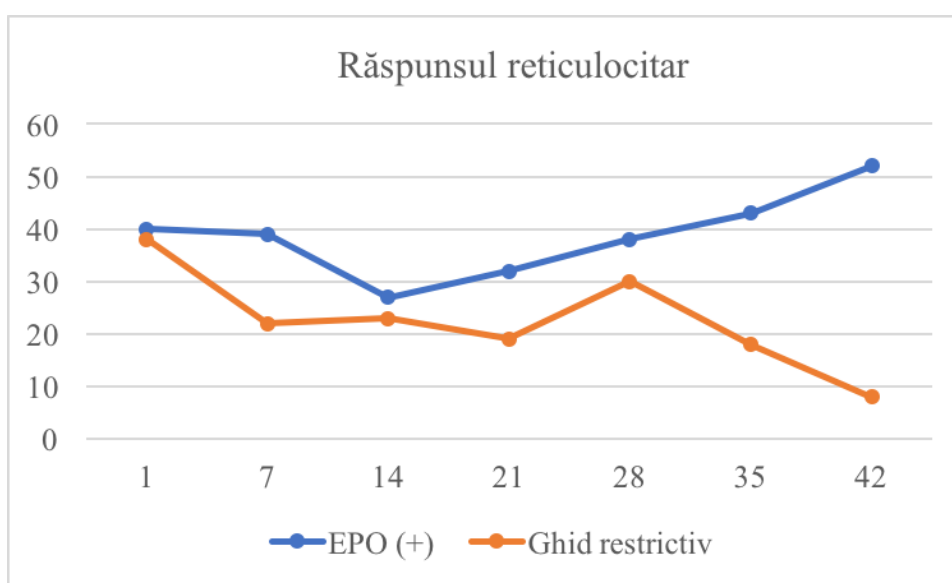


Fig. 2.2 Răspunsul reticulocitar în cele două grupuri

Transfuziile de concentrat eritrocitar/ Nu există diferențe semnificative statistic între media valorii de hemoglobină înainte de transfuzie 8,2 g/dl în grupul EPO și 7,7 g/dl la grupul ghid restrictiv, $p=0.11$. Diferențe semnificative statistic există între cele două grupuri pentru media hematocritului înainte de transfuzie: 28 % la grupul EPO și 24 % la grupul ghid restrictiv, $p=0.02$.

Media numărului de transfuzii în cele două grupuri a fost: 2,2 transfuzii/pacient pentru grupul EPO față de 2,4 transfuzii/pacient pentru ghidul restrictiv. Cele mai multe transfuzii au fost efectuate în primele 15 zile. În primul studiu media numărului de transfuzii pentru prematurii care nu au primit eritropoietină a fost de 4,9 comparată cu 3,2 pentru cei cu EPO. În acest studiu numărul transfuziilor descrește chiar mai mult, ajungând la 2,4 transfuzii/pacient ($p=0,001$). Mediana numărului de transfuzii/pacient a scăzut de la 4,9 (0-11) la 2,4 (1-7) în absența tratamentului cu eritropoietină, $p = 0.00$ (fig. nr. 2.3). Regresia lineară arată că implementarea unui ghid mai restrictiv de transfuzii ar reduce cu 55% numărul transfuziilor primite de pacienți (Correlation Coefficient: $r^2= 0,5$)

Volumul total de sânge transfuzat a avut o medie de 43 ml/kg EPO versus 38 ml/kg ghid restrictiv, $p=0,05$, rezultând o scădere cu 5 ml/kg/pacient.

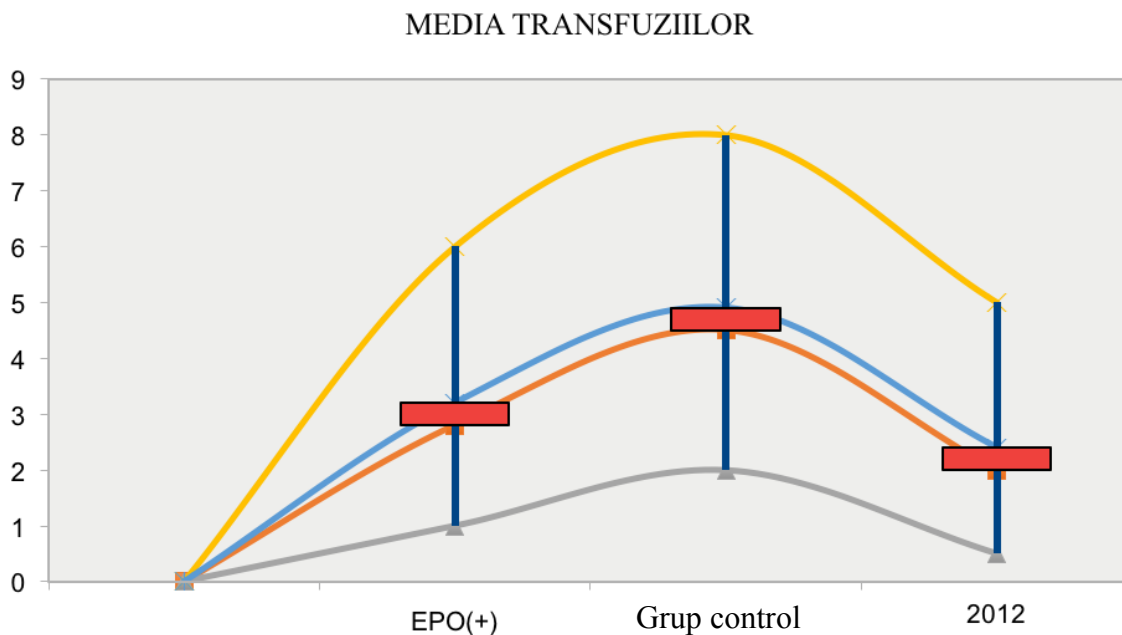


Fig. nr. 2.3 Media transfuziilor în cele 2 studii (EPO/grup control - EPO/Ghid restrictiv)

2.4. Concluziile studiului 2

- a) Implementarea unui ghid mai restrictiv de transfuzii reduce cu 55% numărul transfuziilor primite de pacienți. (Correlation Coefficient: $r^2 = 0,5$). Volumul total de sânge transfuzat a avut o medie de 43 ml/kg în grupul EPO, versus 38 ml/kg - ghid restrictiv, $p=0,05$, rezultând o scădere cu 5 ml/kg/pacient.
- b) În elaborarea ghidurilor de transfuzie se va stabili un hematocrit "prag" pentru diverse situații clinice (copil ventilat, presiuni ventilatorii, necesar de oxigen, etc.) Se vor adapta aceste scenarii la vârsta postnatală a copilului (mai mic de 2 săptămâni, 2-4 săptămâni, sau mai mare de 4 săptămâni).
- c) mai bună îngrijire a prematurilor asociată cu aplicarea unor ghiduri mai restrictive de transfuzie sunt la fel de importante în scăderea numărului de transfuzii la prematuri comparativ cu tratamentul cu eritropoietină.

STUDIUL NR. 3

ADMINISTRAREA PRECOCE A ERITROPOIETINEI PENTRU A PREVENI TRANSFUZIA DE CONCENTRAT ERITROCITAR LA PREMATURII CU GREUTATE EXTREM DE MICĂ LA NAȘTERE

3.1. Obiectivele studiului

Studiul actual încearcă să răspundă la întrebarea dacă EPO poate fi administrat „precoce“ (înainte ca prematurul să ajungă la opt zile de vârstă postnatală), în scopul de a preveni sau a reduce nevoia de transfuzii. Spre deosebire de administrarea tardivă de eritropoietină, beneficiul global al EPO ar putea fi mai bine relevat deoarece s-ar reduce riscul ca acești prematuri să fi fost expuși la transfuzii înainte de intrarea în studiu. Obiectivele secundare au fost: observarea eficienței administrării precoce a EPO în reducerea leziunilor neurologice, precum și influența acesteia asupra comorbidităților specifice: enterocolita ulceronecrotică, retinopatia de prematuritate și displazia bronhopulmonară.

3.2. Material și metodă

Studiu clinic randomizat, prospectiv ce a inclus 109 prematuri cu vârsta de gestație ≤ 30 săptămâni și greutate ≤ 1250 grame născuți în SCOG "Filantropia" în intervalul ianuarie 2018 – iunie 2019. Studiul a fost aprobat de Consiliul de Etică al spitalului (aviz nr. 2/2018), iar pentru administrarea de eritropoietină și/sau concentrat eritrocitar, au existat consimțăminte informate semnate de aparținătorii pacienților. Criteriile de includere: vârsta de gestație ≤ 30 de săptămâni și greutate ≤ 1250 grame. Criterii de excludere: malformații congenitale/sindroame genetice, infecții congenitale//TORCH, asfixie perinatală formă severă (scor Apgar sub 3 la 5 minute), hemoragie intraventriculară $> \text{gr. 3}$, boală hemolitică prin izoimunizare în sistem Rh.

Intervenția terapeutică a constat în administrarea "precoce" a eritropoietinei în primele 7 zile de viață, concomitent cu un preparat oral de fier. Preparatul administrat : Binocrit (Epoetin alfa) seringi pre-umplute 1000 UI/ml, doza: 400 UI/kg/doză, ritmul de administrare: 3 ori/săptămână. Modul de administrare: subcutanat în 1/3 supero-laterală a brațului[3].

Monitorizarea a constat în urmărirea săptămânală a parametrilor hematologici: hemoglobină, hematocrit, indici eritrocitari VCM, CHEM, sideremie. S-au înregistrat : volumele de sânge recoltate pentru fiecare prematur inclus în studiu, numărul de transfuzii administrate, volumul de sânge transfuzat, vârsta postnatală la care s-a administrat prima transfuzie, valoarea hemoglobinei și hematocritului pentru prima transfuzie efectuată.

De asemenea am urmărit eventualele *efecte noneritropoietice (nonhematologice)* ale terapiei EPO. Efectul trofic protector asupra mucoasei intestinale evaluat prin: debutul alimentației enterale, durata alimentației parenterale, total calorii/proteine din alimentația enterală la 14 zile postnatal, aspect clinic de EUN $> \text{gr. II}$ (clasificare Bell).

Efectul neuroprotector a fost evaluat prin: leziuni cerebrale tip HIV sau ale substanței albe tip leucomalacie periventriculară. Prematurii din studiu au fost incluși în screening-ul pentru retinopatia de prematuritate (ROP).

Au fost înregistrate caracteristicile demografice ale pacienților : vârstă de gestație, greutate la naștere, sexul, administrarea de steroizi antenatal, patologie de sarcină (corioamnionită, patologie placentară, eclampsie), modul de naștere, scorul Apgar; datele clinice: sepsis, enterocolita necrozantă (EUN), utilizarea de inotrope, displazie bronhopulmonară (DBP) și utilizare de steroizi postnatal, retinopatie de prematuritate.

Cel mai înalt grad al retinopatiei de prematuritate a fost definit cel cu nevoie de terapie laser și/sau bevacizumab. Prematurii din instituția noastră au fost examinați în cadrul unui

screening standardizat în a patra săptămână postnatal sau 31 de săptămâni de vârstă postmenstrual . Prematurii cu vârstă de gestație mai mare de 30 de săptămâni, dar mai mică de 32 de săptămâni au fost verificați în a patra săptămână postnatal dacă au fost considerați a avea un risc, în general caracterizat prin expunere semnificativă la concentrații de oxigen ridicate [4,5]. DBP a fost definită ca nevoia de oxigen suplimentar, la 36 de săptămâni, vârstă post-menstrual. Diagnosticul de EUN a fost definit peste stadiul 2, după clasificarea Bell. În funcție de administrarea de eritropoietină (EPO) prematurii din studiu au fost împărțiți în grupul EPO și un grup de control care nu a primit decât preparatul oral de fier.

3.3. Rezultate

Au intrat în studiu 116 de prematuri dintre care pentru culegerea și prelucrarea datelor au rămas la final un număr de 109. Dintre aceștia 40 au primit terapie cu eritropoietină în primele 7 zile de viață, iar 69 de prematuri au primit doar terapie orală cu fier.

Vârsta de gestație a prematurilor din studiu s-a situat între 23 și 30 de săptămâni ($27,4 \pm 1,8$ grupul EPO vs $28,6 \pm 1,9$), iar greutatea la naștere între 550 și 1300 grame (medie 969 ± 186 grame grupul EPO vs 1096 ± 275 grame grup control). Prematurii din grupul EPO au avut toți nevoie de ventilație mecanică, și au făcut forme mai severe de detresă respiratorie. 33 de prematuri din grupul EPO (75%) au necesitat administrare de surfactant, iar în grupul de control 30 (42%), $p < 0.001$. Se remarcă administrarea minim invazivă (LISA/INSURE) la grupul de control (65% vs 18%). În grupul EPO modurile invazive de ventilație au fost mai frecvente și durata de ventilație față de grupul de control a fost mai mare: medie 13,1 vs 9,5 zile ($p < 0.21$). În grupul EPO au existat forme mai severe de detresă respiratorie, instabilitatea hemodinamică a fost mai frecventă necesitând mai mult suport inotrop decât în grupul de control 67,5% versul 27,5%, $p < 0.0034$. Deși durata oxigenoterapiei la grupul EPO a fost mai mare față de grupul de control (medie de 36,3 vs 26,9 zile), incidența bronhodisplaziei nu a diferit semnificativ între cele două grupuri: 12,5% (EPO) vs 14,3%, $p < 0.77$.

Curbele de hemoglobină și hematocrit: se observă o scădere mai abruptă a hemoglobinei și hematocritului la grupul de control începând cu săptămâna a 4-a (~28 zile) până la 7 săptămâni, valorile ajungând să fie sensibil egale la externare (Fig.nr. 3.1).

Tabel nr. III.1 Caracteristici hematologice ale celor două grupuri

Variabile	EPO grup	Control grup	P value
Hemoglobina1	15,8±2,6	17,2±2,5	0.51
Hb la externare	9,8±0,7	9,5±1,9	0.39
Hematocrit1	46,8±7,2	51,4±8	0.97
Htc la externare	30,1±2,2	28,9±5,6	0.79
VEM1	117,5±8,8	115±8,2	0.26
VEM la externare	92,9±4,5	91,8±4,6	0.8
CHEM1	39±3,4	38±2,6	0.13
CHEM la externare	30,1±1,6	30±1,8	0.38
Sideremie ¹ 14 zile	53,3±22	75±33	0.9
Sideremie ² 28 zile	72,6±25	80,5±32	0.2
Doză fier oral	7,1±2,4	5,5±1,9	0.3
Volumul de sânge recoltat (min-max)	22,4±7,5 12 - 44	19,2±5,7 10 - 40	0.1
Transfuzii de CE	32,5% (13)	55,07% (38)	0.01
Vârsta postnatală a primei transfuzii	29,3±23,5 1 - 85	37,1±19,7 6 - 88	0.25
Valoarea Hb la prima transfuzie	8,2±2 6,9 - 12	7,7±1,5 5,5 - 12	0.18
Valoarea Htc la prima transfuzie	27,3±5,6 17 - 36	23,5±4,8 16 - 37	0.73
Volumul de sânge transfuzat	35,4±19,3 12 - 73	53,5±23,8 20 - 115	0.045
Media nr. Transfuzii	1,1±0,7 1 - 3	1,5±1,2 1 - 6	0.22

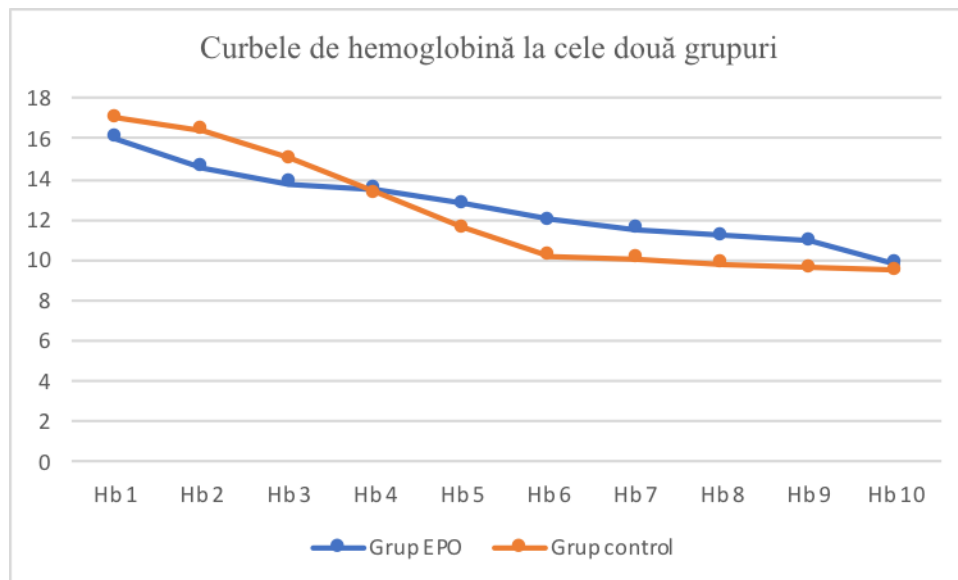


Fig. Nr. 3.1 Curbele de hemoglobină la cele două grupuri

Un split-plot ANOVA a arătat că diferența dintre Hb1 și Hb10 a scăzut semnificativ statistic la grupul control față de grupul EPO ($F = 6.92, p = 0.01$)

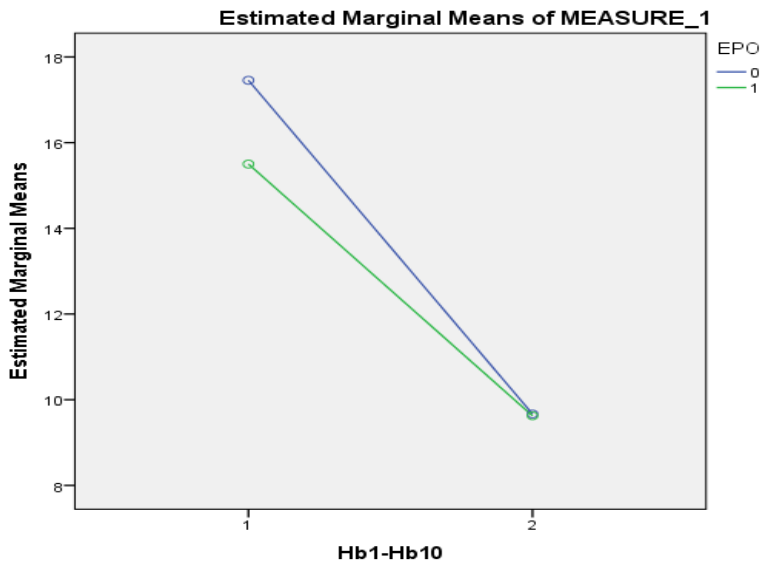


Fig. Nr 3.2 Split-plot Anova – Variațiile hemoglobinei la cele două grupuri

Pentru hematocrit, la grupul de control se observă scăderea mai abruptă din săptămâna a 4-a (~28 zile), dar valorile ajung sensibil egale în momentul externării (Htc. 10).

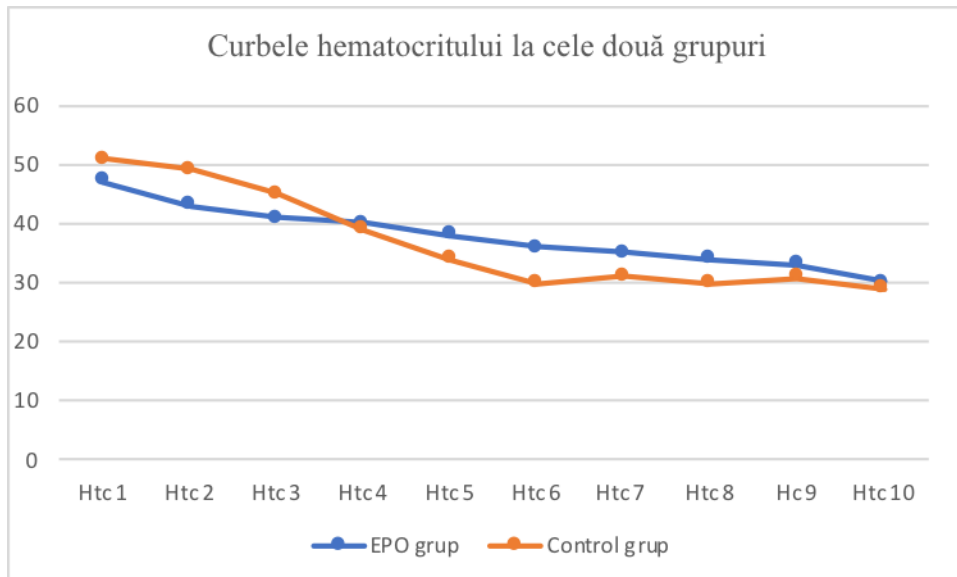


Fig. Nr. 3.3 Curbele hematocritului la cele două grupuri

Un test split plot ANOVA a arătat că diferența dintre scăderea hematocritului între momentul 10 (externare) și momentul 1 (naștere) a fost semnificativ mai mare la grupul de control, comparativ cu grupul tratat, $F = 9.64$, $p = 0.00$.

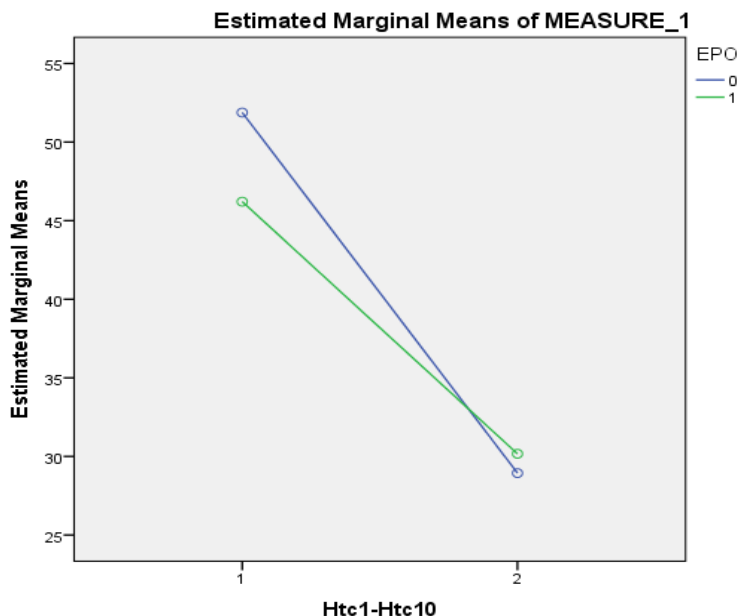


Fig. Nr. 3.4 Split-plot Anova – Variațiile hematocritului între cele două grupuri

Curbele VEM și CHEM: Curbele volumului eritocitar parcurg același traseu: eritrocite cu volum mare la naștere (115-117 pg) care scad pe măsură ce vârsta postnatală crește. Nu sunt diferențe de evoluție a VEM între cele două grupuri, și ele corespund cu datele din literatură [6]. Eritrocitele au un volum foarte mare, și acesta scade pe măsură ce vârsta de gestație avansează. Chiar și la termen, VEM este cu mult mai mare decât limitele superioare ale acestuia întâlnite la adulții sănătoși. Conținutul foarte ridicat de hemoglobină purtat de aceste celule mari reprezintă oarecum un avantaj pentru făt. Nu se cunoaște dacă eritrocitele mari sunt de asemenea avantajoase pentru nou-născuții prematur. Valorile CHEM la cele două grupuri se suprapun și corespund scăderii hemoglobinei între momentul 1 (naștere) și 10 (externare).

Transfuziile de concentrat eritocitar (CE)

În timpul internării au existat un număr de 51 de transfuzii la cele două grupuri: 13 la grupul EPO și 38 la grupul de control. Vârsta postnatală la care s-a administrat prima transfuzie a fost la aproximativ 35 zile cu o variație de 1-88 zile, și nu a diferit semnificativ la cele două grupuri ($29,3 \pm 23,5$ EPO versus $37,1 \pm 19,7$ zile grupul de control), $p = 0.25$.

Deoarece s-a aplicat același protocol de transfuzie, valorile hemoglobinei și hematocritului nu au avut diferențe semnificative între cele două grupuri: $8,2 \pm 2$ versus $7,7 \pm 1,5$ g/dl, $p = 0.18$ și $27,3$ versus $23,5 \pm 4,8\%$, $p = 0.73$. În ceea ce privește media numărului de transfuzii aceasta a fost de $1,1 \pm 0,7$ la grupul EPO (1–3) versus $1,5 \pm 1,2$ (1–6) la grupul de control, $p = 0.25$. Un test Mann-Whitney U a arătat că nu a existat o diferență semnificativă statistic între mediana numărului de transfuzii pentru subiecții din grupul EPO ($Md = 1$, $n = 13$) și cea a subiecților din grupul control ($Md = 1.5$, $n = 38$). Au existat diferențe semnificative statistic între mediana volumului de sânge transfuzat între cele două grupuri. $35,4 \pm 19,3$ ml la grupul EPO versus $53,5 \pm 23,8$ ml la grupul de control, $p = 0.045$.

Deoarece factorii asociați cu nevoia de transfuzie se pot suprapune cu cei care contribuie la comorbiditățile specific prematurilor ELBW, am folosit analiza regresiei lineare pentru a delimita influența unor factori de risc ca vârsta de gestație, nevoia de suport inotrop, durata ventilației mecanice, prezența sepsisului precoce/tardiv, cantitatea de sânge recoltat. Am găsit că există o corelație negativă între VG ($p = 0.019$), durata ventilației mecanice ($p = 0.03$) și nevoia de transfuzie. Este totuși de remarcat că deși prematurii din grupul EPO au avut forme mai severe de boală pulmonară și mai multă nevoie de ventilație mecanică, numărul de transfuzii și media volumului transfuzat au fost totuși mai mici. Aceasta și datorită faptului că prelevările sanguine pentru analiza gazelor sanguine au fost minime și foarte judicioase. Asta se reflectă în media volumului de sânge recoltat/pacient care nu a diferit semnificativ între cele două grupuri ($22,4 \pm 7,5$ grup EPO vs $19,2 \pm 5,7$, grup de control, $p = 0.1$). Cele mai multe transfuzii au fost administrate după 28 de zile la ambele grupuri.

Efectele non eritropoetice ale EPO

Unul din scopurile propuse ale studiului a fost acela de a observa efectele eritropoietinei în scăderea incidenței hemoragiilor cerebrale, cunoscându-se efectul neuroprotector al acesteia. Nu au existat diferențe semnificative ale incidenței hemoragiilor intraventriculare ($> \text{gr.3}$)/leucomalaciei periventriculare (LPV) între cele două grupuri. Un test exact al lui Fisher a arătat că nu a existat o influență a administrării EPO asupra apariției hemoragiilor cerebrale ($X^2 = 0.86$, $p = 0.38$), asupra mucoasei intestinale ($X^2 = 2.89$, $p = 1.23$), țesutului pulmonar ($X^2 = 0.7$, $p = 1$), sau a incidenței retinopatiei de prematuritate ($X^2 = 0.42$, $p = 0.59$). Incidența ROP $>$ gr.3 și a enterocolitei ulceronecrotice (EUN) în studiul nostru nu a putut fi corelată cu numărul de transfuzii ($p = 0.88$), cantitatea de sânge transfuzat ($p = 0.71$) și vârsta postnatală ($p = 0.88$) la care s-au administrat transfuziile.

3.4. Concluzii

- a) În studiul nostru, inițierea precoce a eritropoietinei (EPO) la vârstă mai mică de opt zile, a redus necesitatea transfuziilor cu 0,5 transfuzii/pacient. Volumul total (ml/kg/pacient) de sânge transfuzat a fost redus cu 18 ml.
- b) În studiul nostru, ca și în actualizările curente ale meta-analizelor pentru administrarea precoce a EPO, cu dovezi de înaltă calitate conform GRADE, nu se observă o creștere semnificativă a ratei de retinopatie(ROP) (stadiul ≥ 3).
- c) Deși rezultatele din meta-analizele recente au arătat o calitate moderată a dovezilor conform cărora EPO reduce hemoragia intraventriculară (HIV), leucomalacia periventriculară (LPV) și EUN, rezultatele din studiul nostru nu au dovedit acest lucru.

STUDIUL NR. 4

IMPORTANȚA RAȚIONAMENTULUI CLINIC ÎN ADAPTAREA GHIDURILOR DE TRANSFUZIE LA NOU NĂSCUT

4.1 Introducere și motivație a studiului

Scopul principal al acestui studiu a fost de a determina dacă ghidurile curente pentru transfuzia de CE existente în TIN sunt mai bune decât percepția clinică a simptomelor în recunoașterea pacienților care vor beneficia de transfuzie de CE. Obiectivul secundar a fost de a găsi care simptom al anemiei a fost cel mai frecvent întâlnit la pacienții ce au beneficiat de transfuzie de CE. Ipoteza studiului a fost că nou născuții transfuzați numai pe baza ghidurilor nu au avut o ameliorare clinică semnificativă și că asocierea percepției clinice este cu mult mai predictivă pentru necesitatea transfuziei.

4.2. Material și metode

Studiul a fost efectuat în anul 2014 (ianuarie – decembrie) la SCOG "Filantropia" în Departamentele de Terapie Intensivă Neonatală și Prematuri. El a avut un caracter retrospectiv, observațional și nonintervențional. Toți prematurii sub 32 de săptămâni care au primit transfuzii de CE în această perioadă au fost eligibili pentru acest studiu.

Ghidul folosit pentru transfuzia de CE s-a bazat pe severitatea bolii. Acest ghid a fost stabilit pe baza opiniilor clinice, experienței terapeutice, și datelor din literatura de specialitate la

momentul implementării[9,10]. Practica noastră la momentul respectiv consta în administrarea unui volum de CE de 10 ml/kg/ 2-3 ore în primele 2 săptămâni de viață și 15-20 ml/kg/4 ore peste 2 săptămâni, folosind sânge nu mai vechi de 5 zile.

Pe baza unui chestionar s-au analizat criteriile de transfuzie. Bazat pe răspunsul la întrebarea numărul 1. “*Care este indicația pentru transfuzie ?*”, nou născuții au fost împărțiți în trei grupe:

- (a) nou născuți transfuzați pe baza ghidurilor;
- (b) nou născuți transfuzați pe baza percepțiilor clinice și a simptomelor și,
- (c) nou născuți transfuzați pe baza ambelor (ghiduri și percepție clinică).

Pacienții au fost de asemenea subdivizați în două subgrupuri pe baza ameliorării clinice după transfuzie. Chestionarul a cuprins și alte întrebări: dacă transfuzia a fost benefică pentru copil, dacă și alte intervenții terapeutice au fost aplicate, și care intervenție a fost mai benefică pentru pacient.

Ameliorarea clinică a fost definită ca scăderea cu 10% a cel puțin unuia din următorii parametri: fracția de oxigen inspirat (FiO₂), a frecvenței cardiace în cazul tahicardiei (>160/min) , sau a episoadelor de apnee, bradicardie, desaturare (ABD) comparate cu cele pre-transfuzie. Simptomele au fost selectate datorită frecvenței asocierii a acestora cu anemia prematurului[11]

Post –Transfuzie

1. A fost de ajutor transfuzia? Da/Nu
2. Care intervenție crezi că a ajutat pacientul cel mai mult?

4.3. Rezultate

În timpul perioadei de studiu, 98 de prematuri sub 32 de săptămâni au fost internați în TIN și 35 dintre aceștia au primit cel puțin o transfuzie de CE, totalizând un număr de 129 transfuzii. 13 pacienți (37.1%) au fost transfuzați numai pe baza ghidurilor, 4 pacienți (5.7%) au fost transfuzați pe baza percepției clinice și a simptomelor și 18 pacienți (51.4%) au fost transfuzați bazat pe ambele criterii (ghiduri și percepție clinică). Nu au fost diferențe semnificative ale mediei vârstei de gestație (VG) și ale greutății la naștere (GN) între cele 3 grupuri de nou născuți. Media vârstei de gestație la prematurii transfuzați a fost de 28±2.2 iar greutatea medie a fost de 1080±299 grame. Au existat 18 prematuri cu vârsta de gestație sub 28 de săptămâni în grupurile celor transfuzați pe baza ghidurilor. Prima transfuzie a fost efectuată în medie în a 13-a zi de viață, iar grupul transfuzat pe baza ghidurilor a avut mai multe transfuzii în primele 7 zile de viață (p=0.006). Se observă că

în primele 7 zile prematurii au fost transfuzați numai pe baza ghidurilor sau pe asociația ghiduri și simptome (Figura 4.1).

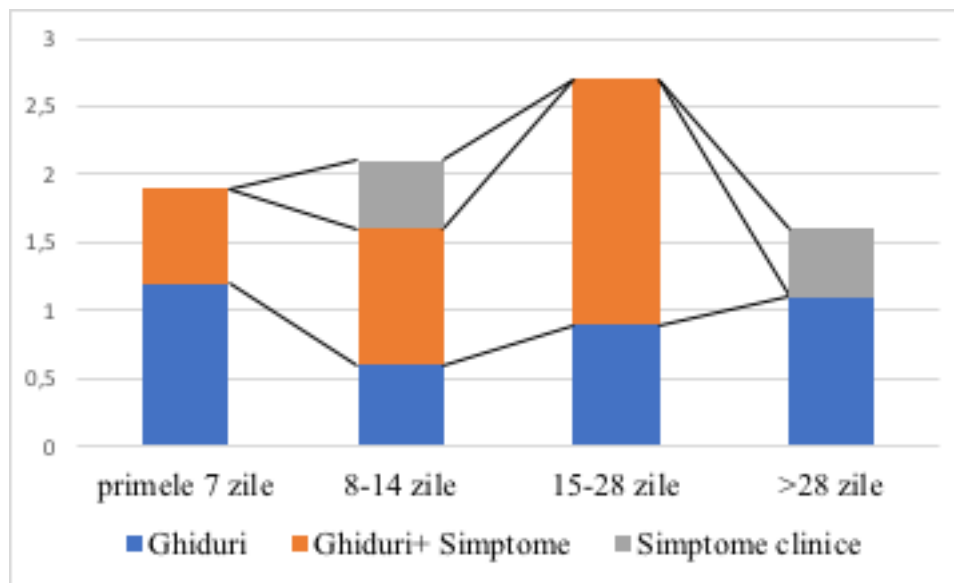


Figura 4.1 Media numărului de transfuzii la cele trei grupuri pe parcursul spitalizării

Media hematocritului în prima săptămână ($30,6 \pm 5,6$) nu a diferit semnificativ la cele trei grupuri ($p=0,8$), în schimb după prima săptămână de viață, hematocritul folosit ca “prag” pentru necesitatea transfuziei, a fost semnificativ mai mic la grupul ce a folosit numai ghiduri de transfuzie ($p<0,05$) - Fig. 4.2.

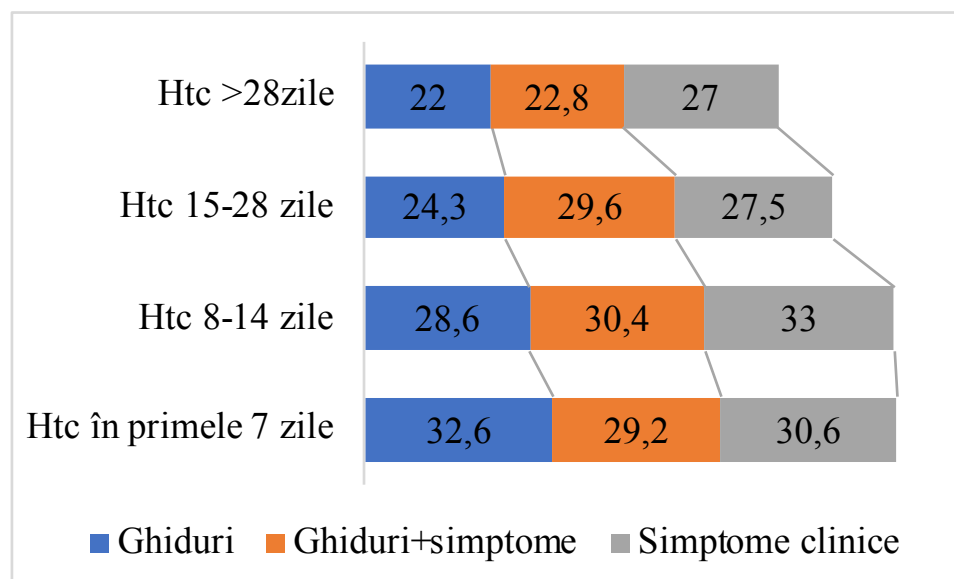


Figura 4.2 Media hematocritului pretransfuzie în funcție de vârsta postnatală

Media concentrației oxigenului inspirat (FiO_2) a fost mai mare la grupurile ce au folosit ghiduri de transfuzie comparată cu cele ce au folosit numai simptomele clinice ($p=0.025$) (tabel IV.1). Scăderea concentrației oxigenului inspirat (FiO_2) după transfuzie a fost mai mare la grupurile cu ghiduri de transfuzie: - 10% versus - 2.5%. Majoritatea nou născuților transfuzați numai pe baza simptomelor au primit NCPAP sau oxigen în incubator, și au avut necesar de oxigen mai scăzut (medie FiO_2 25%, $p=0.025$) comparați cu celelalte două grupuri. Aplicând modelul de regresie lineară a rezultat că *nu a existat o corelație directă între valoarea fracției de oxigen inspirat (FiO_2) și decizia de transfuzie.*

Au existat în grupul celor transfuzați după ghiduri mai mulți copii ventilați mecanic ($p=0.02$), și de asemenea aceștia au necesitat suport ventilator mai crescut, respectiv ventilație cu $MAP > 8$ și $FiO_2 > 40\%$ / $MAP 6-8$ și $FiO_2 < 40\%$ ($p=0.019$). Aplicând modelul de regresie lineară se poate face o corelație între suportul ventilator maxim și decizia de a transfuza bazată pe ghiduri și simptome clinice ($p=0,041390$, $r^2=0,13$). Nou născuții care au fost transfuzați pe baza percepției clinice a simptomelor de anemie sau pe baza combinației dintre simptome și ghiduri au avut mai multe episoade de tahicardie și de ABD ($p=0.001$) comparați cu grupul transfuzat numai pe baza ghidurilor.

Făcând abstracție de motivele transfuziilor, cei 35 de pacienți care au primit transfuzii cu CE au fost subdivizați în două subgrupuri în funcție de ameliorarea clinică (DA/NU). În grupul cu ameliorare clinică cei mai mulți pacienți au avut ventilație non invazivă (NCPAP) sau oxigenoterapie fără VM ($p=0.02$). În condițiile ventilației mecanice grupul cu ameliorare clinică a avut suport ventilator minimal ($MAP 4-5$ cm H_2O $FiO_2 < 35\%$) ($p=0.002$). Media hematocritului la prematurii care au fost transfuzați în primele 7 zile și care au avut suport ventilator minimal a fost de $33 \pm 1\%$; modelul de regresie lineară a demonstrat o puternică corelație între valoarea hematocritului înainte de transfuzia din primele 7 zile, suportul ventilator minimal și ameliorarea clinică ($p=0,029185$, $r^2=0,38$). Nou născuții care s-au ameliorat după transfuzie au avut o medie mai mică a hematocritului ($p=0.03$), mai multe episoade de ABD ($p=0.002$), și mai multe episoade de tahicardie ($p=0.013$) comparativ cu cei fără ameliorare.

Interesant, nou născuții care s-au ameliorat după transfuzie au avut o reducere cu $\approx 13\%$ a necesarului de oxigen după transfuzie comparativ cu creșterea cu 4% a necesarului de oxigen în grupul de nou născuți care nu a avut ameliorare ($p=0.004$). Tahicardia și crizele de ABD înaintea transfuziei au fost strâns corelate cu ameliorarea clinică. Probabilitatea (odds ratio) pentru ameliorarea clinică dacă pacientul a fost tahicardic a fost

de 6.48 (95% CI, 1,6-26). Nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește nivelul de creștere a hematocritului după transfuzie ($p=0.08$), dar în grupul cu ameliorare clinică concentrația oxigenului inspirat a scăzut cu $\approx 13\%$ ($p=0.025$).

Majoritatea (69%) pacienților din ambele grupuri au primit și alte intervenții incluzând terapie cu antibiotice, creșterea suportului ventilator, creșterea FiO₂, cafeină, terapie inhalatorie cu bronhodilatatoare, diuretice, simultan cu transfuzia de concentrat eritocitar (Tabele nr. IV.1, IV.2).

Tabelul IV.1 Intervenții terapeutice multiple efectuate simultan cu transfuzia la pacienții cu ameliorare clinică

În cazul intervențiilor multiple care credeți că a fost cea mai benefică ?	Frequency	Percent
antibiotice	4	18,2%
creșterea aportului caloric	0	0,0%
creșterea suportului ventilator	1	4,5%
diuretice	1	4,5%
transfuzia	16	72,7%
Total	22	100,0%

În subgrupul pacienților care au avut ameliorare clinică și care au primit multiple intervenții, impresia clinică a fost că transfuziile au contribuit la ameliorare în 72% din cazuri. În cazurile fără ameliorare clinică după transfuzie, celelalte intervenții și în special creșterea suportului ventilator (54%) au părut că au avut un beneficiu.

Variabilele asociate cu ameliorarea, incluzând modul de ventilație, hematocritul pretransfuzie, modificarea FiO₂, tahicardia și episoadele de ABD au fost suplimentar analizate în modelul de regresie logistică ca fiind factori de potențial predictor asociat cu ameliorarea posttransfuzională. Motivul transfuziei (ghid, simptome, ghid și simptome) a fost de asemenea inclus în acest model ca potențial predictor al efectului. În cazurile în care transfuzia s-a efectuat respectând ghidurile de transfuzie existente, ameliorarea clinică a fost semnificativ predictibilă ($p=0,041897$ Correlation Coefficient: $r^2=0,12$).

În studiul nostru, 37% din nou născuții din grupul fără ameliorare clinică au fost ventilați cu MAP >8 cm H₂O și FiO₂>40% comparativ cu 14% în grupul care a prezentat ameliorare clinică ($p=0.02$), indicând beneficiu minim sau lipsa acestuia după transfuzie. Modul de ventilație nu a fost semnificativ predictibil, în schimb creșterea suportului ventilator în cazurile fără ameliorare clinică după transfuzie poate fi luat în considerare ($p=0,022$, Correlation Coefficient: $r^2= 0.15$) – tabel IV.2.

Crizele de apnee și tahicardia înainte de transfuzie au fost factori semnificativ predictibili ai ameliorării clinice.

Tabelul IV.2 Intervenții multiple efectuate simultan la pacienții fără ameliorare clinică

În cazul intervențiilor multiple care credeți că a fost cea mai benefică ?	Frequency	Percent
antibiotice	1	9,1%
creșterea aportului caloric	2	18,2%
creșterea suportului ventilator	6	54,5%
diuretice	0	0,0%
transfuzia	2	18,2%
Total	11	100,0%

4.4. Concluzii

- a) În studiul nostru, a fost un trend favorabil ameliorării clinice în grupul transfuzat numai pe baza ghidurilor iar interpretarea statistică – linear regression $p=0,041897$, $r^2=0,12$ – susține utilizarea ghidurilor de transfuzie .
- b) Multe aspecte ale ghidurilor noastre de transfuzie trebuie revizuite. De exemplu, potrivit ghidurilor, toți nou născuții cu „boală cardiopulmonară severă” (HFV, $FiO_2>50\%$, NO , $MAP>8$ cm H₂O) cu un hematocrit $<40\%$, sau nou născuții cu „boală cardiorespiratorie moderată”(MAP 6-8 cm, $FiO_2>35\%$) cu un hematocrit $<35\%$ sunt transfuzați. Aceste ghiduri nu reflectă fiziologia complexă dintre ventilație și perfuzie. Un pacient poate necesita o MAP și FiO_2 crescute datorită unei etiologii pulmonare și mai puțin datorită capacității scăzute de transport a oxigenului.
- c) Grupul fără ameliorare clinică a avut o medie a hematocritului pre-transfuzie mai mare ($p=0.03$) și o creștere a necesarului de oxigen ($+4.4\pm 6.4$) după transfuzie ($p=0.004$). Este posibil ca volumul de sânge administrat să fi fost în detrimentul nou născutului producând supraîncărcarea plămânilor, și de aici creșterea necesarului de oxigen. Aceasta este o problemă în prima săptămână de viață când prematurul este în primele stadii ale detresei respiratorii prin deficiența de surfactant. Ghidurile pentru acest grup (prematuri bolnavi critic în prima săptămână de viață) trebuie revizuite pentru a evalua potențialul risc al extravolumului, mai reală decât nevoia de a crește capacitatea de transport a oxigenului cu transfuzia de sânge.
- d) Media hematocritului la prematurii care au fost transfuzați în primele 7 zile și care au avut suport ventilator minimal a fost de $33\pm 1\%$; modelul de regresie lineară a demonstrat o puternică corelație între valoarea hematocritului înainte de transfuzia din primele 7 zile, suportul ventilator minimal și ameliorarea clinică ($p= 0,029185$, $r^2=0,38$).

- e) După primele 7 zile, mai mulți pacienți transfuzați au necesitat suport ventilator minimal în grupul care a avut ameliorare clinică față de grupul fără ameliorare clinică (37% versus 14%, $p=0.002$). Bazat pe ghidurile noastre curente, acești pacienți nu trebuiau să fie transfuzați până la valoarea de $<30\%$ a hematocritului, și în unele cazuri $<24\%$. Ghidurile la acești nou născuți stabili trebuie revizuite pentru a include mai mult judecata clinică.
- f) S-au evaluat simptomele pacienților înaintea transfuziei. Tahicardia și paloarea au fost amândouă cele mai importante semne predictive ale ameliorării clinice. În ghidul nostru curent, tahicardia este un criteriu doar la nou născutul stabil care crește. Totuși, noi am găsit că pacienții cu tahicardie au avut de 6 ori mai multe șanse de a obține ameliorare clinică. Recomandăm ca tahicardia să fie inclusă în ghiduri la toate categoriile. Paloarea este o caracteristică subiectivă care trebuie folosită cu alți parametrii clinici când decidem să transfuzăm un nou născut.
- g) La majoritatea pacienților cu ameliorare clinică, au fost necesare multiple intervenții terapeutice și sângele a fost sursa primară a ameliorării în 54% din cazuri. Alte intervenții au inclus antibioticele, diureticele, creșterea suportului ventilator și fiecare a fost asociat cu multe efecte adverse. Este important să se determine etiologia simptomelor pacienților. Cel care decide transfuzia trebuie să cunoască foarte bine fiziologia neonatală și să cunoască foarte bine pacientul. Bazat pe această evaluare, clinicianul trebuie să determine cel mai nimerită îngrijire și să limiteze cât mai posibil terapiile ineficiente.
- h) Sunt câteva limitări în studiul nostru. Chestionarul este bazat doar pe opinia unui singur om și poate varia dacă este completat de diferite persoane, rezultând variații. În plus, unii clinicieni au mai multă experiență decât alții. Acest studiu nu a avut puterea de a observa diferențele dintre aceste grupuri. În plus, definiția asupra ameliorării clinice a fost bazată pe simptome și nu pe evidența îmbunătățirii eliberării oxigenului. Aceasta poate da o distribuție eronată a pacienților în grupuri.
- i) Ghidurile pentru transfuzia de CE au fost stabilite în câteva țări din lume, construite pe medicina bazată pe dovezi. Ghidurile de transfuzie se schimbă frecvent pe măsură ce noi date devin disponibile și rămân tot timpul un câmp de dezbateri. Prin aderarea la ghiduri, nou născutul este mai puțin expus transfuziei, aceasta limitând expunerea la producția de sânge.
- j) Bazat pe studiul nostru, recomandăm ca ghidurile liberale de transfuzie de CE folosite în mod curent pentru nou născuții bolnavi critic, dependenți de ventilator, să

fie folosite mai restrictiv în acord cu fiziologia complexă a patologiei respiratorii neonatale.

- k) Ghidurile de transfuzie cu CE pentru toți nou născuții trebuie să fie revizuite pentru a include mai mulți parametrii clinici și în special tahicardia.

STUDIUL NR. 5

EFFECTUL SCHIMBĂRII PROTOCOALELOR DE ÎNGRIJIRE PERINATALĂ LA PREMATURELOR CU GREUTATE FOARTE MICĂ LA NAȘTERE ȘI EFFECTUL ÎN REDUCEREA NUMĂRULUI DE TRANSFUZII

5.1 Motivația studiului

În ultimii ani au fost revizuite multe din ghidurile de tratament ale sindromului de detresă respiratorie neonatală. O primă revizuire a fost făcută în anul 2010 pentru ghidul din 2007[7], iar cea de-a doua la sfârșitul anului 2012[8]. Aceste revizuiți ale consensurilor europene privind abordarea sindromului de detresă respiratorie neonatală, au constituit punctul de plecare pentru modificarea protocoalelor interne existente în clinica noastră. În anul 2013 în clinica noastră au fost revizuite următoarele protocoale: îngrijirea prenatală în cazul riscului de naștere prematură și rupere prematură a membranelor ≤ 34 săptămâni de vârstă gestațională, stabilizarea prematurilor la sala de nașteri, folosirea precoce a NCPAP și a modurilor noninvazive de suport ventilator, protocolul de transfuzie cu CE în anemia de prematuritate. În plus au fost modificări substanțiale ale suportului nutrițional, prin inițierea mult mai precoce a alimentației enterale și scăderea duratei alimentației parenterale. Toate aceste modificări au suscitat interesul pentru a avea o imagine (feed-back) a impactului produs de acestea în evoluția prematurilor îngrijiți în clinica noastră. Scopul acestui studiu a fost urmărirea unor parametrii care să obiectiveze impactul acestor schimbări în scăderea morbidității și a mortalității la prematurii cu greutate foarte mică la naștere și efectul lor în reducerea numărului de transfuzii cu CE la această categorie de pacienți.

5.2. Pacienți și metodă

Studiul a comparat 362 de prematuri cu vârsta de gestație ≤ 32 săptămâni născuți în SCOG "Filantropia" între anii 2012 - 2015. Prematurii au fost împărțiți în două grupuri distincte în funcție de existența revizuirii protocoalelor : cei născuți înainte de aplicarea noilor protocoale (n=162) au fost incluși în grupul P (-), iar ceilalți (n = 200) în grupul P (+).

Pentru protocolul de îngrijire antenatală s-a standardizat faptul că în cazul sarcinilor cu rupere prematură a membranelor (PROM) /risc de naștere prematură vor fi incluse toate sarcinile cu vârstă de gestație cuprinsă între 24 – 34 săptămâni. În PROM vor fi administrate antibiotice și terapie tocolitică timp de 48 ore, interval necesar pentru efectuarea unei cure complete cu corticosteroizi. Dacă travaliul nu s-a declanșat spontan după 48 de ore de la ruperea membranelor și/sau după încheierea curei de corticosteroizi, nașterea va avea loc prin operație cezariană. În cazul riscului de naștere prematură fără PROM va fi efectuat tratament tocolitic de scurtă durată pentru a permite la fel efectuarea unei cure complete de corticosteroizi. Dacă nașterea nu s-a produs în următoarele 7 zile după încheierea profilaxiei cu corticosteroizi, nu se mai efectuează o nouă cură.

Pentru **protocolul de stabilizare a prematurilor la sala de nașteri** au fost introduse următoarele modificări : măsuri suplimentare de control termic (scutece calde, căciuliță, botoșei, pungă de plastic) , întârzierea pensării cordonului ombilical între 30 – 60 secunde (medie 40 secunde) la prematurii stabili cardiorespirator, administrarea celei mai mici concentrații de oxigen cu ajutorul mixerului de aer/oxigen (medie 30%). S-a păstrat stabilizarea respiratorie cu presiune pozitivă pe mască prin intermediul piesei în T (Neopuff)

Pentru **stabilizarea imediată în momentul internării în compartimentul de terapie intensivă neonatală (TIN)** s-au aplicat următoarele terapii: NCPAP precoce imediat după naștere la toți prematurii cu risc crescut de detresă respiratorie (≤ 30 spt.) până la evaluarea statusului clinic ($PEEP \geq 5$ cm H₂O). Intubarea și ventilația destinată formelor severe de insuficiență respiratorie și în cazul eșecului NCPAP. Au fost preferate modurile sincrone de ventilație (SIMV+ PSV) cu monitorizare atentă a curbelor respiratorii de presiune și volum.

Pentru **administrarea de surfactant** s-au respectat în general recomandările din ghidurile europene: profilactic în primele 15 minute la sala de nașteri în cazul prematurilor sub 26 săptămâni sau a prematurilor ≤ 30 săptămâni ce necesită intubare, terapeutic – indicațiile au rămas aceleași , respectiv formele severe de detresă respiratorie. Singura modificare în cazul administrării terapeutice a surfactantului au constituit-o cazurile de prematuri cu SDR aflați în suport ventilator tip NCPAP cu o concentrație de oxigen (FiO_2)>40% și o presiune (PEEP) >6-7 cm H₂O. În aceste cazuri am aplicat uneori procedura INSURE urmată de repunerea în NCPAP.

Pentru **protocoalele de îngrijire curentă** au fost modificări importante : un nivel al lichidelor mai ”curajos” care să înlăture pierderile excesive ponderale. Inițierea precoce a alimentației enterale în primele 24 de ore la copiii stabili hemodinamic și avansarea rapidă a acesteia pentru a scurta perioada de alimentație parenterală și a evita prelungirea duratei

cateterelor centrale. Antibioticele au fost folosite în cure scurte (de obicei până la înlăturarea cateterului central) și predominant în asocierea Ampicilină + Gentamicină. De asemenea a fost introdusă cafeina pentru tratamentul apneei de prematuritate

Pentru anemia de prematuritate a fost folosit următorul **protocol de transfuzie** [9]

Tabel V.1 Valori ale hemoglobinei și hematocritului sugerate pentru transfuzia de CE		
Vârsta postnatală	Suport respirator*	Fără suport respirator**
Săpt. 1	11.5 (35)	10.0 (30)
Săpt. 2	10.0 (30)	8.5 (25)
Săpt. 3 și mai mult	8.5 (25)	7.5 (23)

hemoglobina, g/dl (hematocrit, %).
 *Suportul ventilator este definit ca o concentrație a oxigenului inspirat >25% sau nevoia de ventilație mecanică
 **Semne clinice+ acidoză metabolică: tahicardie, tahipnee, dublarea nevoilor de oxigen, ≈10 crize de apnee/24 h sau 2 crize ce necesită VPPI cu balon și mască, creștere ponderală <10g/zi în ultimele 4 zile, acidoză metabolică (pH<7,20)Lactat ≥2,5 mEq/l

5.3. Rezultate

Studiul retrospectiv a înrolat 362 de prematuri cu vârsta de gestație ≤32 de săptămâni. Nu au existat diferențe semnificative ale caracteristicilor demografice. Media vârstei de gestație a fost de **29** săptămâni, iar greutatea medie 1393 ±459 în grupul P (+) și 1351 ± 446 g la grupul P (-). Datele comparative între cele două grupuri privind sarcina și modul nașterii sunt redată în tabelul nr. V.2.

Tabel nr. V. 2 Sarcina și nașterea

Variabile	P (+)	P (-)	P value
Număr controale prenatale	8.4	6.6	0.64
Profilaxie cu corticosteroizi	68,37% (134)	19,38% (31)	NS
Ore MR (medie)	31.9 ± 22.9	20,5 ± 18.5	0.0187
Infecție maternofetală	27.37% (52)	22.8% (35)	0.288021
Modul nașterii	Cezariană 72%	53%	0.002
	Spontană 27%	46%	
Ligaturarea cordonului ombilical (media de timp/sec)	33±15	imediat	NS

În cazul grupului P (+) incidența infecției maternofetale a fost mai crescută (27% vs. 22%) dar nu a putut fi corelată cu durata travaliului cu membrane rupte (p value = 0,90699), posibil prin standardizarea profilaxiei cu antibiotice la toate gravidele cu PPRM. Sindromul de detresă respiratorie a fost sensibil egal la cele 2 grupuri, dar au fost forme mai puțin severe în grupul P (+). În grupul P (+) procentul prematurilor ventilați a fost mai mic (61% vs 72%) și au predominat modurile de ventilație non invazive (NCPAP utilizat în 44% din cazurile de detresă respiratorie vs. 26% în 2012) .Durata medie de ventilație în grupul P (+) a fost 4.2 zile vs 6.4 (p value = 0.059), în timp ce durata oxigenoterapiei s-a redus la jumătate: 10.2 zile vs 19.6 , p value = 0.0022 , (vezi tabel nr. 5.3). Aplicând regresia lineară între mai multe covariabile rezultă că profilaxia cu corticosteroizi, vârsta de gestație și administrarea de surfactant au influențat semnificativ durata oxigenoterapiei în ambele grupuri (Correlation Coefficient: $r^2= 0,33$). Deoarece nu s-au observat diferențe semnificative ale vârstei de gestație și ale administrării de surfactant între cele 2 grupuri, profilaxia antenatală cu corticosteroizi aplicată mai ales la grupul P (+) pare cea mai importantă variabilă ce a influențat intensitatea detresei respiratorii și implicit durata oxigenoterapiei.

Alimentația enterală a debutat mult mai precoce la grupul P (+) de obicei în a 2-a zi de viață (2.1 vs 3.2 zile), cu aport caloric la 14 zile mai bun (112 ± 17 cal/kg/zi vs. 106 ± 26 cal/kg/zi) și implicit cu o creștere ponderală mai bună în a 14-a zi de viață: 1458 ± 420 g vs. 1354 ± 425 g, p value=0.0235. Aceasta a atras implicit o scădere a duratei alimentației parenterale totale (1.7 zile vs. 5.2 zile) și a duratei medii de menținere a cateterelor centrale (8.2 zile vs. 10.9 zile). Alimentația enterală s-a făcut numai cu lapte matern fortifiat.

Nu au existat diferențe semnificative ale incidenței hemoragiilor cerebrale (23% vs 17%) dar a existat o proporție mai mică a gradelor 3 și 4 de hemoragie intraventriculară la grupul P (+) (8 copii vs 20 copii) . Durata medie de spitalizare a fost egală la cele 2 grupuri (~ 40 zile), iar rata de deces s-a redus la jumătate în cazul grupului P (+) 7% vs 14%.Tipurile de terapii, evoluția și complicațiile între cele 2 grupuri sunt redate în tabelul nr.5.3.

În privința terapiei transfuzionale pentru anemia de prematuritate la grupul P(+) există o scădere a procentului de copii transfuzați 38% vs. 33% și în special a numărului mediu de transfuzii/copil $1.6 \pm 0,9$ vs $2,8 \pm 2,3$, p value = 0,0019. Aceasta se explică prin aplicarea unor protocoale mult mai restrictive ale transfuziilor care au ținut cont mai mult de percepția clinică, parametrii ventilatori, vârsta postnatală și mai puțin de valorile “țintă” ale hemoglobinei/hematocritului. Aplicând regresia lineară între mai multe variabile (tabel

nr.V.4) pare că *debutul precoce al alimentației enterale, aportul caloric mai generos și durata oxigenoterapiei* au influențat semnificativ scăderea numărului de transfuzii. (Correlation coefficient: $r^2 = 0,67$).

Tabel nr. V.3 Evoluția prematurilor în cele 2 grupuri/Îngrijiri curente

Variabile	Protocol (-)	Protocol (+)	P value
Tratamentul crizelor de apnee cu cafeină	61% (50)	88% (86)	0.01
Transfuzii CE % Mean	38% (2,8 ± 2,8650)	33% (1.6±0,9554)	0.001
Infecție nosocomială	11% (17)	7.6% (15)	0.89
Frecvența HIV \geq gr.3	20% (16)	14% (19)	0.087
Incidența PDA	20% (32)	18% (36)	0.08
Incidența EUN	4,5% (7)	4% (8)	0.08
Frecvența ROP \geq gr2	27% (23)	26% (37)	0.09
Greutatea la 14 zile	1354 ± 425 g	1458 ± 420 g	0.0235
Aportul lichidian în primele 24 de ore	74±15 ml	95±12 ml	0.003
Calorii la 14 zile cal/kg/zi	106 ± 26	112 ± 17	0.8
Durata APT	5.2	1.7.	0.001
Debutul alimentației enterale	3.2	2.2	0.003
Durata medie a CVC	10.9± 2.5	8.1±3.4	0.0004
Durata spitalizării	41	39	0.50
Deces	8% (13)	5% (10)	NS

HIV – hemoragie intraventriculară, PDA – persistență de duct arterial, EUN – enterocolită ulceronecrotică, ROP – retinopatie de prematuritate, APT – alimentație parenterală totală, CVC – cateter venos central

Tabel nr V.4 – Corelația dintre numărul de transfuzii și diferite variabile

Variabile	Coeficient	Std Error	P-Value
Corticosteroizi	-0,519	0,313	0.1
Calorii la 14 zile	-0,021	0,007	0.003
Debutul alimentatiei enterale	0,092	0,045	0.04
Crize de apnee	0,041	0,502	0.9
Durata oxigenoterapiei	0,019	0,007	0.01
Durata ventilației	0,039	0,026	0.13
Hemoragie intraventriculară	0,378	0,352	0.28
Sepsis precoce	-0,399	0,311	0.20
Sepsis tardiv	0,526	0,398	0.19

5.4. Concluzii

În privința terapiei transfuzionale din anemia de prematuritate, aplicarea unui ghid restrictiv alături de un aport nutrițional mai echilibrat și suportul ventilator non invaziv pot reduce cu ~60% nevoia de transfuzie, iar numărul transfuziilor scade cu 1,2 transfuzii/pacient (Correlation coefficient: $r^2 = 0,67$).

STUDIUL NR. 6

MONITORIZAREA NONINVAZIVĂ A OXIGENĂRII TISULARE CEREBRALE ÎN ANEMIA DE PREMATURITATE

6.1. Introducere și motivația studiului

În ultimii ani, măsurarea oxigenării regionale tisulare (rSO₂) prin spectroscopie cu infraroșu (NIRS) a devenit din ce în ce mai frecventă în unitățile de terapie intensivă neonatală. NIRS a fost utilizată în mai multe situații clinice pentru a examina oxigenarea cerebrală a prematurilor. Sunt studii care au utilizat saturația regională cerebrală CrSO₂ ca biomarker pentru necesitatea transfuziei cu concentrat eritrocitar, precum și răspunsul oxigenării cerebrale după transfuzie [10-12]. O îmbunătățire a CrSO₂ și o reducere a fracției de extragere a oxigenului tisular cerebral C-FTOE au fost raportate după transfuziile cu CE. Unii investigatori au raportat o lipsă de corelație a hematocritului pre-transfuzie cu CrSO₂, sugerând că nivelul hematocritului este un predictor slab al oxigenării țesuturilor. S-a arătat că atât saturația regională cerebrală cât și cea periferică a oxigenului (CrSO₂, SpO₂) scad atunci când capacitatea de transport a oxigenului este compromisă, și cresc în timpul transfuziei sanguine [13]. Unii autori au investigat relația dintre numărul incidentelor hipoxice (IH) și transfuzia de CE, urmând ipoteza că, dacă este disponibilă mai multă hemoglobină, transportul de oxigen este mai eficient, iar episoadele hipoxice pot fi prevenite [15,16]. Van Hoften și colab. au raportat că CrSO₂ poate fi în pericol atunci când nivelurile de hemoglobină scad la <9,7 g / dl [14]. O îmbunătățire semnificativă a CrSO₂, SpO₂, perfuziei și simptomelor anemiei a fost descrisă după transfuzie la prematurii cu CrSO₂ <55% în comparație cu prematurii cu CrSO₂ >55% [17-19]. Cu toate acestea, datele disponibile în prezent care investighează acest subiect sunt rare și rezultatele sunt

contradictorii. Datele privind transfuziile la prematurii sănătoși, în creștere, trecuți de perioada critică de instabilitate cardiorespiratorie sunt și mai puține.

În acest studiu, am investigat dacă măsurătorile NIRS înainte și după transfuziile de CE pot răspunde la întrebarea: *a reprezentat transfuzia un beneficiu? Pot fi măsurătorile derivate din NIRS utile pentru identificarea unor criterii mai obiective pentru ghidurile de transfuzie?*

Am emis ipoteza că măsurarea saturației cerebrale (CrSO₂) cu ajutorul NIRS, este posibil să selecteze prematurii care vor avea cel mai mare beneficiu clinic după transfuzia de CE. Monitorizarea CrSO₂ ar putea detecta semnele subclinice ale dezechilibrului dintre livrare-consum al O₂ (adică FTOE crescut) care nu poate fi detectat utilizând monitorizarea convențională (de exemplu examen fizic, semne vitale, pulsoximetrie, hematocrit). La prematurii non-transfuzati monitorizati la o vârstă postnatală echivalentă ar trebui să obținem semnale NIRS comparabile cu valorile de referință normale pentru vârstă, permițându-ne astfel să atribuim modificările evenimentului de transfuzie.

6.2. Pacienți și metodă

Acest studiu prospectiv, observațional și neintervențional s-a derulat în compartimentele de Terapie Intensivă Neonatală și Prematuri a SCOG "Filantropia" în intervalul iulie 2017 – ianuarie 2018. Protocolul NIRS a presupus completarea unor date observaționale de monitorizare a prematurilor cu risc major de anemie de prematuritate și necesar de transfuzie. Criteriile de includere au vizat prematurii cu VG ≤ 30 de săptămâni și cu greutate la naștere ≤ 1250 grame. Au fost excluși nou-născuții cu greutate la naștere < 500 grame, anomalii congenitale / cromozomiale majore, scor Apgar < 3 la 5 minute, hemoragia intraventriculară gradele 3-4. Pacienții au fost înscriși în primele 72 de ore după naștere și au fost monitorizați continuu pe parcursul internării. Monitorizarea a inclus: monitorizare continuă cardiorespiratorie și pulsoximetrie convențională; evaluare hematologică săptămânală: hemoglobină, hematocrit, indici eritrocitari, sideremie; curbele calorice și antropometrice. Înainte și după transfuzie a fost monitorizat EAB din analiza gazelor sanguine (AGS) din care s-au extras valorile pentru pH și lactat seric la toți prematurii din studiu.

Prematurii care au necesitat transfuzie au fost monitorizați cu metoda de evaluare a oxigenării regionale cerebrale NIRS, pretransfuzional (monitorizare continuă 24 de ore), în timpul transfuziei, și 24 de ore după transfuzie. Pacienții netransfuzati au fost de asemenea monitorizați cu pulsoximetrie regională cerebrală în momentul în care erau stabili respirator

și hemodinamic, alimentație enterală completă, curbe ponderale în creștere la o vârstă postnatală și în condiții clinice asemănătoare grupului transfuzat.

Monitorizarea crSO₂ a fost instituită utilizând oximetrul cerebral / somatic FORE SIGHT ELITE (CAS Medical System Inc). În studiile pediatrice cu acest dispozitiv, precizia situsului cerebral cu senzorul small a fost de $-0,01 \pm 5,38\%$ și $0,03 \pm 5,69\%$ pentru situsurile non-cerebrale[20].

Senzorii de monitorizare NIRS a fost plasați transversal de-a lungul frunții. Variabilele absolute măsurate de NIRS în timpul monitorizării:

- saturația regională cerebrală: CrSO₂: $\Delta O_2Hb / \Delta O_2Hb + \Delta HHb (\Delta THb) \times 100 (\%)$

- fracția de extracție a oxigenului tisular cerebral: C-FTOE $(SaO_2 - CrSO_2) / SpO_2$

Intervalul normal de referință pentru CrSO₂ pentru prematuri variază între 55% și 85% în funcție de factori cum ar fi tipul aparatului, starea clinică și vârsta postnatală. Sunt studii în care s-a constatat o corelație negativă semnificativă între CrSO₂ și vârsta gestațională (r 1/4 0,77; $P < 0,001$). Cel mai mare nivel de CrSO₂ și cel mai mic C-FTOE au fost găsite între 30 și 33 săptămâni; ulterior, CrSO₂ a scăzut progresiv, iar C-FTOE a crescut, CrSO₂ atingând valoarea minimă la 38-39 săptămâni. În aceste studii CrSO₂ s-a corelat, de asemenea, semnificativ cu ritmul cardiac, rata respiratorie și valorile SaO₂ (r 1/4 0,65; $P < 0,001$)[20-22]. În studiul nostru am fixat ca interval normal de referință la prematurul sub 32 de săptămâni și peste 7 zile valorile de $71 \pm 7\%$ [23]. Toți pacienții au fost îngrijiți în conformitate cu strategii predefinite de ventilație, fluide și electroliți și protocoale de alimentație. Ecocardiografia de screening a fost efectuată pentru toți pacienții la 3-5 zile de viață postnatală și acei subiecți cu PDA semnificativ hemodinamic au fost tratați cu ibuprofen. Nu au fost influențate sau instituite decizii prospective pe baza rezultatelor NIRS observate.

Transfuziile de CE. Au fost administrate în funcție de valorile hemoglobinei și hematocritului, dar raportate la vârsta postnatală, statusul respirator și semne clinice asociate. Nu au fost incluși în această analiză pacienții care au primit transfuzii cu CE pentru pierderea hemoragică de sânge (de exemplu hemoragie intraventriculară), studiul fiind axat pe detectarea modificărilor parametrilor de oxigenare cerebrală la subiecții VLBW stabili.

Informațiile demografice au fost extrase din diagramele pacientului concomitent cu măsurătorile NIRS. Au fost utilizate rezultatele obținute din sângele prelevat la interval de 7 zile în timpul testelor de rutină. Datele CrSO₂ brute au fost stocate pe monitorul FORE – SIGHT la fiecare 5 secunde. Datele NIRS și cele cardiopulmonare au fost sincronizate

utilizând sistemul Philips Smart Control Lite pe toată durata perioadei de observație; evenimentele pacientului au fost marcate pe această înregistrare. Datele s-au înscris în tabeluri ce au cuprins înregistrările la fiecare 15 minute timp de 24 de ore înainte de transfuzie, pe durata transfuziei și timp de 24 de ore după terminarea transfuziei.

Subiecții non-transfuzati au inclus prematuri cu vârstă de gestație ≤ 30 săptămâni și greutate ≤ 1250 g monitorizați NIRS timp de 12 ore, la aproximativ 35 zile postnatal, aceasta reprezentând media de vârstă postnatală la care s-a efectuat prima transfuzie la grupul transfuzat.

6.3 Rezultate

Pentru ancheta generală NIRS, inițial au existat 57 de nou-născuți eligibili între iulie 2017 și ianuarie 2018, cu vârstă de gestație ≤ 30 săptămâni și greutate la naștere între 500-1250g, dintre care 44 (77%) au îndeplinit criteriile de înscriere și au încheiat protocolul de monitorizare. Motivele nonincluderii au fost: refuzul consimțământului (n=2), hemoragie intraventriculară \geq gr. 3 (n=3), deces (n=3) și indisponibilitatea echipamentului (n=5). Selecția subiecților a condus la 44 nou-născuți stabili și previzibili din punct de vedere clinic. Dintre aceștia, 29 prematuri (66%) au efectuat cel puțin o transfuzie în timpul internării, iar întregul grup a primit un număr de 57 de transfuzii, media transfuziilor/copil fiind de 1.9 ± 1.3 . Grupul de comparație (n=15) al nou născuților netransfuzati a avut o vârstă gestațională mai mare (28.5/26.2 spt.), o greutate la naștere mai mare 1154 ± 941 (750-1250) / 941 ± 227 (550-1200) g, patologie de sarcină mai redusă și o probabilitate mai redusă de intubare în sala de naștere comparativ cu subiecții transfuzati (p<0.05).

Din punct de vedere respirator, grupul transfuzat a avut forme mai severe de detrese ce au necesitat mai multă administrare de surfactant mod "rescue" și o durată mai mare a suportului ventilator și a oxigenoterapiei, comparativ cu grupul netransfuzat (p<0.05). Evoluția către boala cronică pulmonară a fost observată numai în grupul prematurilor transfuzati în proporție de 27,6% din cazuri, explicând astfel durata mai mare a perioadei de oxigenoterapie și spitalizare. În grupul transfuzat au existat mai multe cazuri cu persistență de canal arterial semnificativ hemodinamic ce au necesitat terapie cu Ibuprofen (p<0.05). Crizele de apnee au fost mai frecvente în grupul transfuzat, fapt reflectat și în durata mai mare a terapiei cu cafeină. Nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește incidența infecțiilor; aportul caloric și proteic și creșterea ponderală observate la 14 zile de viață la cele două grupuri au fost asemănătoare.

Valoarea hemoglobinei și hematocritului asociate cu semnele clinice de anemie (59%, n = 17), au fost motivele principale ale terapiei transfuzionale cu concentrat eritocitar (tabel VI.1). În grupul transfuzat prima transfuzie a fost efectuată în medie în a 35-a zi (35.8 ± 18.3 ; 10-72) și pentru acest motiv între cele două grupuri s-au comparat mediile valorilor hematologice din probele recoltate în a 5-a săptămână postnatal. Nu au existat diferențe semnificative între valorile hemoglobinei, hematocritului și a indicilor eritocitari (tabel VI.2). Cantitatea de sânge recoltat a fost mai mare la grupul transfuzat, datorată probabil recoltărilor mai frecvente pentru monitorizarea gazelor sanguine în timpul suportului ventilator care a avut o durată mai mare comparativ cu grupul netransfuzat. Media valorii de hemoglobină la prima transfuzie a fost $7,7 \pm 1,5$ (5.5-12) iar a hematocritului $22,7 \pm 9,7$ (16 – 34). Evoluția curbelor de hemoglobină, hematocrit și indici eritocitari a fost similară în cele două grupuri pe parcursul internării, și corespunde cu evoluția naturală a acestora, cu schimbările hematologice ce survin în perioada postnatală, cu trecerea de la hemoglobina fetală către cea adultă și anemia de prematuritate. Sunt diferențe ale valorilor hemoglobinei și hematocritului după săptămâna a 5-a de viață când se observa un declin mai rapid la grupul transfuzat.

Rezultatele oxigenării regionale cerebrale (NIRS)

Valorile oximetriei cerebrale și sistemice au avut valori comparabile la cele cele două grupuri atunci când s-au comparat rezultatele dinaintea efectuării transfuziei și corespund cu valorile normale de referință la prematurii sub 32 de săptămâni și peste 7 zile de viață – tabel VI.3 [24,25]. Nu s-au demonstrat modificări semnificative statistic în saturația cerebrală - CrSO₂ sau în fracția de eliberare a oxigenului tisular cerebral - C-FTOE în grupul de comparație non-transfuzat pe o vârstă echivalentă postnatală și pe o perioadă de observație de 12 ore (Tabel VI.3 – Fig. 6.1) deși sunt destul de omogene din punct de vedere ai parametrilor antropometrici, și chiar hematologici { Htc.ziua 35 grup transfuzat 33.6 ± 6.7 (16-35) versus 35.7 ± 7.2 (27-43)} unii dintre ei suportă mai greu anemia și cresc mai greu, au mai multe crize de apnee, sunt oxigenodependenți și unii prezintă suport ventilator. Pentru asta au și primit transfuzii, iar rezultatul a fost ameliorarea simptomatologiei datorată unei mai bune eliberări a oxigenului, obiectivată de scăderea FTOE. În aceste condiții putem atribui doar transfuziei creșterea valorilor CrSO₂ și scăderea FTOE la grupul transfuzat. Faptul că FTOE scade reprezintă un beneficiu al transfuziei. Faptul că CrSO₂ și FTOE sunt identice la cele 2 grupuri pretransfuzional, se datorează faptului că anemia s-a instalat progresiv și au fost folosite mecanisme compensatorii. Anemia nu a fost atât de severă încât să se ajungă la metabolism anaerob. Și valorile acidului lactic demonstrează asta.

Legat de efectul transfuziilor, rezultatele au demonstrat o creștere semnificativă a oxigenării tisulare cerebrale (CrSO₂) chiar în timpul celor 4 ore de monitorizare din timpul transfuziei, 73±2 vs 75±6, efect ce se menține timp de 24 de ore post-transfuzional: medie a CrSO₂ postT = 80±2 vs. 73±2.6, p value 0.019 (Fig. nr. 6.2)

Tabel VI.1 Datele hematologice ale celor 2 grupuri

Variabile*	Transfuzati (n-21)	Non transfuzati (n-13)	p-value
Cantitatea de sânge recoltat (ml/pacient)	28±5 (14-33)	18.2±1.2 (10-25)	00.2
Valoare Hb 5 (g/dl)	11.2±3.2(5.5-13.2)	12.1±2.2(8.6-16)	0.6
Valoare Htc 5 (%)	33.6±6.7 (16-35)	35.7±7.2 (27-43)	0.5
Valoare VEM 5 (fl)	108±8.8 (87-117)	99.7±2.6 (96-102)	0.8
Valoare CHEM 5 (pg)	33.4±3.2 (16-43)	32.5±0.85 (31-33)	0.6
Sideremie (µg/dl)	80±22.5 (28-112)	76±37.245-98)	0.43
Reticulocite ziua 35 (%)	2.4	3	0.25
Valoarea Hb la prima transfuzie (g/dl)	7,7±1,5 (5.5-12)	-	-
Valoarea Htc la prima transfuzie (%)	22,7±9.7 (16 – 34)	-	-
Cantitatea de sânge transfuzat /pacient (ml)	46±26(20-115)	-	-
Media transfuziilor/pacient	1.9±1.3 (1-6)	-	-

*(median±DS)

Tabel VI.2 Efectul transfuziilor asupra parametrilor de oxigenare și eliberare a oxigenului la nivel cerebral**

Variabile*	Pre-transfuzie CE (24 ore)	Transfuzie CE (4 ore)	Post-transfuzie CE (24 ore)	P value
SpO ₂ (%)	94±3/94.78	94±4/94.52	94±2/94.71	.82
CrSO ₂	73±2/72.66	75±1.5/74.94	80±2/79.74	.0019
C-FTOE	0.25±0.05/0.23	0.19±0.04/0.21	0.15±0.02/0.15	.0013
Lactatul seric	1.28±0.2	-	1.4±0.3	0.5
Index de perfuzie tisulară	1.2±0.3	-	1.1±0.3	0.8
pH (median±DS)	7.33±0.06	-	7.30±0.03	0.63

*median±DS; CrSO₂= oxigenare regională tisulară cerebrală; C-FTOE = fracția de extragere a oxigenului tisular cerebral. p<0.05 pentru toate saturațiile CrSO₂ și FTOE pre-post calculate ** (Kruskal Wallis Test)

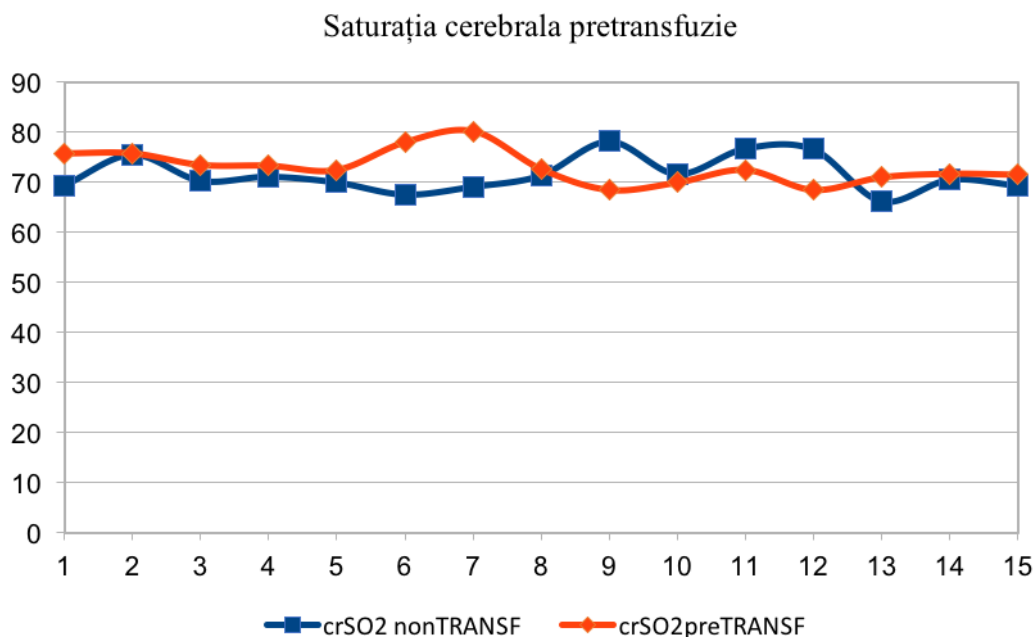


Fig. 6.1 Curbele de oxigenare cerebrală pretransfuzie comparativ cu grupul nontransfuzat

De asemenea valorile fracției de extracție a oxigenului tisular cerebral încep să scadă în timpul transfuziei, și se mențin scăzute și în următoarele 24 de ore 0.25 ± 0.05 vs 0.15 ± 0.02 – p value < 0.013 (tabel VI.2, fig.6.3). Calculând magnitudinea efectului transfuziei (effect size) asupra oxigenării cerebrale (CrSO₂, C-FTOE) se observă că acesta a avut valori medii și mari și este sigur că efectul se datorează transfuziei și nu unei schimbări de factori (tabel VI.3). Nu s-au observat modificări semnificative ale indicelui de perfuzie tisulară și ale lactatului seric între cele două grupuri și pre/post-transfuzional.

Tabel 6.4 Magnitudinea efectului transfuziei (effect size) asupra oxigenării cerebrale*

Variabile	Statistică / Valoare p	Effect size / Eta squared
CrSO ₂ Transfuzie/Pretransfuzie	U = 205.500; p = .00	.19 (mediu)
CrSO ₂ Post-transfuzie/Pretransfuzie	U = 52.00; p = .00	.57 (mare)
CrSO ₂ Post-transfuzie/Transfuzie	U = 122.00; p = .00	.37 (mare)
C-FTOE Transfuzie/Pretransfuzie	U = 227.00; p = .00	.15 (mediu)
C- FTOE Posttransfuzie/Pretransfuzie	U = 60.00; p = .00	.55 (mare)
C- FTOE Posttransfuzie/Transfuzie	U = 132.00; p = .00	.35 (mare)

*Mann Whitney U Test

Variația curbelor de oxigenare cerebrală

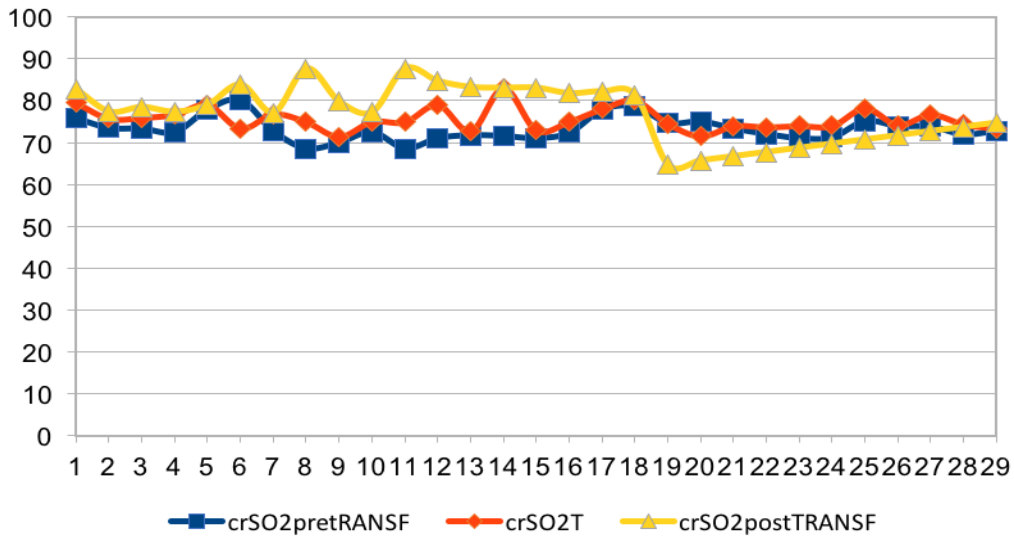


Fig. 6.2 Efectul transfuziilor asupra oxigenării cerebrale

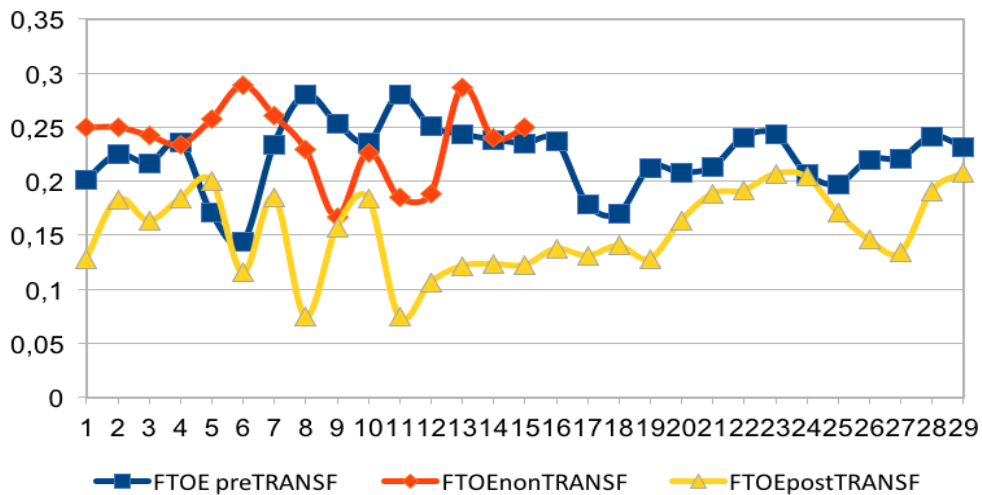


Fig. 6.3 Frația de eliberare a oxigenului tisular

6.4 Concluzii

- Transfuzia de CE la prematurii cu greutate foarte mică stabili clinic are ca rezultat creșterea tranzitorie a saturației cerebrale - CrSO₂ și scăderea tranzitorie a FTOE, și nici o modificare a pH-ului, lactatului seric sau a saturației sistemice a oxigenului.
- Datele noastre sprijină utilizarea măsurătorilor derivate din NIRS (FTOE) în identificarea dezechilibrului subclinic de livrare-consum al O₂ ca măsurătoare obiectivă la prematurii anemici.

- c) Putem folosi fracția de eliberare a oxigenului tisular- FTOE - ca indicator al nevoii de transfuzie alături de valoarea hematocritului și semnele clinice. În studiul nostru o fracție de extracție a oxigenului (**C-FTOE**) **pretransfuzie** > **0.25** asociată cu semne clinice de anemie au demonstrat că transfuzia a fost bine aleasă ca modalitate de terapie.
- d) Pentru ca FTOE să poată fi inclus în ghidurile de transfuzie sunt necesare mai multe studii eventual multicentrice care să includă un număr mai mare de prematuri cu greutate foarte mică la naștere pentru a stabili cu certitudine valorile peste care se indică transfuzia la cei cu anemie simptomatică.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Concluziile finale ale acestei lucrări sunt în mare măsură sincrone cu istoricul eritropoietinei ca variantă de tratament al anemiei de prematuritate. Mult entuziasm în anii '90, multe studii încurajatoare, apoi revizuirii, adaptări și multe controverse. Am abordat în aceste studii clinice toate schimbările importante survenite în abordarea anemiei de prematuritate în ultimii 10 de ani: Eritropoietina, ghiduri restrictive de transfuzie, includerea unor criterii clinice în ghidurile de transfuzie și influența optimizării îngrijirilor perinatale în terapia transfuzională la prematurii cu greutate foarte mică la naștere. Rezultatele studiilor clinice efectuate sunt în acord cu cele publicate în Registrul Central al Studiilor Controlate Cochrane în perioada noiembrie 2008/Septembrie 2017 (*Cochrane Register for Controlled Trials*) privitoare la anemia de prematuritate și respectă istoricul schimbărilor survenite.

Rezultate obținute din studiile personale aplicabile în abordarea anemiei de prematuritate

Administrarea Eritropoietinei rHuEPO la prematurii ≤ 32 de săptămâni **scade nevoile transfuzionale** (în grupul tratat numărul transfuziilor la externarea din maternitate a scăzut cu 1.7 transfuzii/pacient, iar volumul total de masă eritrocitară transfuzată a fost cu 30 ml mai mic comparativ cu grupul de control – *capitolul 7 subcapitolul 7.3.2 Rezultate asociabile cu efectul Eritropoietinei*).

Pierderile iatrogene de sânge influențează atât numărul de transfuzii cât și volumul total de sânge transfuzat, și este necesară **evitarea recoltărilor frecvente** prin folosirea

micrometodelor de laborator și monitorizare noninvasivă – *capitolul 7 - Corelația între volumul de sânge recoltat și numărul transfuziilor.*

Răspunsul reticulocitar după administrarea de Eritropoietină este mult mai intens decât evoluția curbelor de hemoglobină și **nu poate fi folosit ca factor predictiv pentru vindecarea anemiei** – *capitolul 7 – Curbele răspunsului reticulocitar.*

În evaluarea anemiei și a nevoii de transfuzie la prematurii cu greutate foarte mică la naștere trebuie ținut cont de vârsta postnatală. După ziua 28 anemia este mai ușor tolerată și necesarul de transfuzii a scăzut la ambele gupe de prematuri. – *capitolul 7 – Curbele de hemoglobină.*

Folosirea eritropoietinei ca metodă de terapie **standard** a anemiei de prematuritate **nu** este posibilă decât în condițiile unor ghiduri mai restrictive de transfuzie, concomitent cu scăderea pierderilor iatrogene de sânge – *capitolul 7 - Concluzii.*

Se va stabili un **hematocrit “prag” pentru diverse situații clinice** (copil ventilat, presiuni ventilatorii, necesar de oxigen, etc.) Se vor adapta aceste scenarii la vârsta postnatală a copilului (mai mic de 2 săptămâni, 2-4 săptămâni, sau mai mare de 4 săptămâni – *Capitolul 8 – Ghidurile de transfuzie.*

Numărul și volumul transfuziilor scad semnificativ când sunt aplicate ghiduri mai restrictive de transfuzie, și **efectele pot fi comparabile cu cele asociate tratamentului cu eritropoietină** - *capitolul 8 – Rezultate*

Administrarea precoce a eritropoietinei (EPO) poate reduce numărul de transfuzii cu una sau mai multe transfuzii/pacient, volumul de concentrat eritrocitar transfuzat scade, de asemenea și numărul de donatori/pacient – *capitolul 9 - Concluzii.*

Multe aspecte ale ghidurilor noastre de transfuzie trebuie revizuite pentru a introduce mai multe elemente de simptomatologie și fiziopatologie, care pot fi mai valoroase pentru identificarea nevoii de transfuzie decât un hematocrit “prag”. Ghidurile pentru prematuri bolnavi critic în prima săptămână de viață trebuie revizuite pentru a evalua potențialul risc al extravolumului, mai real decât nevoia de a crește capacitatea de transport a oxigenului cu transfuzia de sânge – *capitolul 10 – Rezultate.* În studiul nostrum am observat că pacienții cu tahicardie au avut de 6 ori mai multe șanse de a obține ameliorare clinică după transfuzie. **Recomandăm ca tahicardia sa fie inclusă în ghiduri la toate categoriile de pacienți** – *capitolul 10 – Rezultate*

Optimizarea protocoalelor de îngrijire a prematurilor asociată cu aplicarea unor ghiduri mai restrictive de transfuzie sunt la fel de importante în scăderea numărului de transfuzii la prematuri comparativ cu eritropoietina. Creșterea gradului de îngrijire a acestor

prematuri, reflectat prin grija pentru limitarea pierderilor prin flebotomie, precum și un aport nutritional echilibrat proteic și caloric pot fi incluse în strategiile de reducere a numărului de transfuzii - *capitolul 11 – Concluzii*

În studiul în care am folosit monitorizarea cerebrală, am investigat dacă măsurătorile NIRS înainte și după transfuzia de CE pot răspunde la întrebarea: a reprezentat transfuzia un beneficiu? Pot fi măsurătorile derivate din NIRS utile pentru identificarea unor criterii mai obiective pentru ghidurile de transfuzie?

Concluziile acestui studiu arată că o transfuzie de CE la prematurii cu greutate foarte mică stabili clinic are ca rezultat creșterea tranzitorie a saturației cerebrale - CrSO₂ și scăderea tranzitorie a FTOE, și nici o modificare a pH-ului, lactatului seric sau a saturației sistemice a oxigenului. Datele noastre **sprijină** utilizarea măsurătorilor derivate din NIRS (FTOE) în identificarea dezechilibrului subclinic de livrare-consum al O₂ ca măsurătoare obiectivă la prematurii anemici.

Putem folosi fracția de eliberare a oxigenului tisular- FTOE - ca indicator al nevoii de transfuzie alături de valoarea hematocritului și semnele clinice. În studiul nostru o fracție de extracție a oxigenului (C-FTOE) pretransfuzie > **0.25** asociată cu semne clinice de anemie au demonstrat că transfuzia a fost bine aleasă ca modalitate de terapie - *Capitolul 12 – Concluzii*.

În elaborarea ghidurilor de transfuzie trebuie introduse tehnicile de reducere a a numărului de transfuzii la prematurul mic, care încep din sala de nașteri prin întârzierea pensării cordonului ombilical, continuă prin reducerea volumului de sânge recoltat pentru investigații de laborator și monitorizare, recunoașterea situațiilor clinice care presupun nevoia de transfuzie - *capitol 13 – Tehnici de reducere a numărului de transfuzii la prematuri - Diagramă*.

De asemenea este crucială colaborarea cu Institutul de Hematologie pentru a scădea expunerea la donatori multipli. Sunt necesare noi sisteme de selecție, screening și colectare a sângelui pentru a dezvolta conceptul de donator unic.

Sunt necesare ghiduri de transfuzie bazate pe recomandări publicate, actualizate regulat, provenite din studii clinice randomizate. Eritropoietina trebuie folosită doar în cazuri selecționate până când apar noi studii și noi informații care să o recomande ca tratament standard în anemia prematurului.

Tehnici de limitare a transfuziilor în anemia de prematuritate

•Întârzierea pensării cordonului ombilical :

- după naștere nou născutul va fi plasat sub nivelul placentei timp de 30-60 secunde
- mulgerea cordonului ombilical
- reanimare cu cordonul ombilical intact

•Reducerea pierderilor sanguine prin recoltare:

- reduceți analizele de rutină
- monitorizați zilnic pierderile de sânge prin flebotomie
- monitorizare noninvazivă: pulsoximetrie, monitorizare transcutanată, capnometrie
- micrometode de laborator sau dispozitive in-line

•Aderența echipei la ghidul de transfuzie stabilit

- comunicați cea mai mică valoare a hemoglobinei sau hematocritului pentru o varietate de situații clinice adaptate vârstei postnatale(vezi ghid transfuzie-Tabel 13.3)
- introducerea tahicardiei în elementele clinice ale ghidului de transfuzie
- la prematurul anemic, cu semne clinice, FTOE >0.25 indică nevoia de transfuzie

•Ghid de administrare a eritropoietinei:

- $GN \leq 750$ g din ziua 14 timp de 6 săptămâni
- 751-1250 g din ziua 3-5 de viața timp de 6 săptămâni
- doză: 400 UI/kg/doză de 3 ori/spt; subcutanat
- suplimentare cu fier și vitamina E
- fier: alimentație enterală ≤ 20 ml/kg/zi administrat în APT
- alimentație enterală ≥ 20 ml/kg fier oral 2-3 mg/kg/zi
- alimentație enterală totală fier sulfat 6-8 mg/kg/zi

•Reducerea numărului de donatori/copil

- folosirea pungilor quadruple-pack pentru concentratul eritrocitar
- stocarea hematiilor în soluții aditiv-prezervative (AS-1, AS-3, AS-5) ce pot crește durata de folosire până la 35-42 de zile
- hematii iradiate, deleucocitate, CMV negative

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Dalia M., El-Lahony Nagwan Y. Saleh Mona, The role of recombinant Human erythropoietin in neonatal anemia. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy 2019 Oct 11. pii: S1658-3876(19)30074-3. doi: 0.1016/j.hemonc.2019.08.004.
2. Joseph A Garcia-Prats, Steven A Abrams, Donald H Mahoney, Melanie S Kim, Anemia of prematurity, UpToDate , topic last updated: Jan 16, 2020.
3. **Mihaela Demetrian**, Andreea Avramescu, Andra Pîrnuță, Alecsandra Ana Irimie, Vlad Dima, Early administration of erythropoietin in extremely very low birth weight preterms , Roumanian Journal of Pediatrics - RJP – vol LXVIII, nr. 3, 2019, 182-187
4. Sweet D1, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Simeoni U, Speer CP, Valls-I-Soler A, Halliday H; Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. J Perinat Med 2007;35 (3);175-8
5. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on O. American Academy of O. American Association for Pediatric O. Strabismus, American Association of Certified O Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics, 2013; 131:189-95
6. International Committee for the clasification of Retinopathy of P. The International clasification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophtalmol. 2005; 123: :991-9
7. Robert, D. Christensen, MD, Erick Henry, MPH, Jeff Jopling, BS, and Susan E. Wiedmeier, MD, The CBC: Reference ranges for neonates, seminars in perinatology, 2009, Elsevier doi:10.1053/j.semperi.2008
8. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, et al; Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Associati Rautava L, Eskelinen J, Häkkinen U, Lehtonen L; Preterm Infant Study Group: 5-year morbidity among very preterm infants in relation to level of hospital care. JAMA Pediatr 2013; 167: 40–4
9. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, et al; European Association of Perinatal Medicine: European consensus

guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants *2016 Update*

10. Kirpalani H, Whyte R, Andersen C, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006;149:301–7.
11. Maier, RF Sontag J Walka MM, et al, Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weight less than 1000 g. *J Pediatr* 136:220, 2008
12. EC Eichenwald Apnea, intermittent hypoxia and blood transfusions: it works, but now what? *Journal of Perinatology* (2014) 34, 881; doi:10.1038/jp.2014.145
13. **Mihaela Demetrian**, Constantin Ilie, Anca Panaitescu, Georgeta Grecu, Andra Pîrnuță, Neonates and blood transfusions, *Jurnalul Pediatriei*, vol. XVIII, Nr.71-72, july-december, 2015, www.jurnalulpediatriei.ro, scholar article impact factor (SAIF) 1.189
14. **Mihaela Demetrian**, Silvia Stoicescu, Constantin Ilie, Clinical assesment in neonatal transfusion guidelines, *Jurnalul Pediatriei*, vol. XVII, Nr. 65-66, january-june 2014,p.42-45 www.jurnalulpediatriei.ro, scholar article impact factor (SAIF) 1.189
15. **Mihaela Demetrian**, Ioana Angelescu, Constantin Ilie, Upgrade of the perinatal protocols – the impact on very low birth premature babies outcome, *Jurnalul Pediatriei*, vol XVIII, nr. 69-70, january-june, 2015, www.jurnalulpediatriei.ro, scholar article impact factor (SAIF) 1.189
16. Sood BG, Cortez J, McLaughlin KL, Gupta M, Amaram A, Kolli M, et al. Near infrared spectroscopy as a biomarker for necrotizing enterocolitis following red blood cell transfusion. *J Near InfraRed Spectrosc* 2014;22(6):375e88.
17. van Hoften JC, Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Archs Dis Childh Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F352e8.
18. Wardle SP, Garr R, Yoxall CW, Weindling AM. A pilot randomised controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. *Archs Dis Childh Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F22e7.

19. Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Mally P. Splanchnic cerebral oxygenation ratio as a marker of preterm infant blood transfusion needs. *Transfusion* 2012;52:252e60.
20. Abu Jawdeh EG, Martin RJ, Dick TE, Walsh MC, Di Fiore JM. The effect of red blood cell transfusion on intermittent hypoxemia in ELBW Infants. *J Perinatol* 2014; 34: 921–925.
21. Seidel D, Blaser A, Gebauer C, Pulzer F, Thome U, Knupfer M. Changes in regional tissue oxygenation saturation and desaturations after red blood cell transfusion in preterm infants. *J Perinatol* 2013;33:282e7.
22. **Mihaela Demetrian**, Andreea Avramescu, Vlad Dima, Monitorind of cerebral tissue saturation in anemia of extremely preterm infants, *RJP – Vol. LXVII, No. 3, 2018, 118-123*
23. Beena G. Sood , Kathleen McLaughlin , Josef Cortez. Near-infrared spectroscopy: Applications in neonates. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 20 (2015) 164e172
24. Bailey S, Hendricks-Munoz K, Wells J, Mally P. Packed red blood cell transfusion increases regional cerebral and splanchnic tissue oxygen saturation in anemic symptomatic preterm infants. *Am J Perinat*, 2010;27:445-53
25. Dani C, Pratesi S, Fontanelli G, Barp J, Bertini G. Blood transfusions increase cerebral, splanchnic, and renal oxygenation in anemic preterm infants. *Transfusion* 2010;50: 1220-6.
26. Kussman BD, Benni PB, Bergersen LT, Bernier R, Anderson ME, Nasr V. Validation of the FORE-SIGHT ELITE tissue oximeter for measurement of somatic oxygenation in children. Presented at the 37th Annual Meeting of the Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SCA Abstract #97; April 2015, Washington DC).
27. Sorensen LC, Greisen G. The brains of very preterm newborns in clinically stable condition may be hyperoxygenated. *Pediatrics* 2009;124:e958e63.
28. Tina LG, Frigiola A, Abella R, Artale B, Puleo G, D'Angelo S, et al. Near infrared spectroscopy in healthy preterm and term newborns: correlation with gestational age and standard monitoring parameters. *Curr Neurovasc Res* 2009;6(3):148e54.

29. Takami T, Sunohara D, Kondo A, Mizukaki N, Suganami Y, Takei Y, et al. Changes in cerebral perfusion in extremely LBW infants during the first 72 h after birth. *Pediatr Res* 2010;68(5):435e9.
30. Frank van Bel, Petra Lemmers, Gunnar Nauelaers. Monitoring Neonatal Regional Cerebral Oxygen Saturation in Clinical Practice: Value and Pitfalls, *Neonatology* 2008;94:237–244

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Silvia Stoicescu, **Mihaela Demetrian**, Ramona Ciocoiu - Anemia of prematurity –How invasive should we be? Early Human Development. Science Direct. Vol 84. Supplement November 2008, Page S138 <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.09.359>

Silvia Stoicescu, **Mihaela Demetrian** - Erythropoietin versus restrictive transfusion guidelines, Gineco. ro vol.5.No.1.february 2009, p. 22-30 (www.pulsmedia.ro) - Indexed and abstracted in Thomson Reuters

Mihaela Demetrian - Neonates and blood transfusions, Neonatology, 2011,vol. II, No 2, p. 18-25

Mihaela Demetrian - Importanta raționamentului clinic în elaborarea ghidurilor de transfuzie la nou născut; Neonatology, 2011, vol II, No 3, p. 17-21

Mihaela Demetrian, Silvia Stoicescu, Constantin Ilie, Clinical assesment in neonatal transfusion guidelines, Jurnalul Pediatrului, vol. XVII, Nr. 65-66, january-june 2014,p.42-45 www.jurnalulpediatrului.ro, scholar article impact factor (SAIF) 1.189

Mihaela Demetrian, Ioana Angelescu, Constantin Ilie, Upgrade of the perinatal protocols – the impact on very low birth premature babies outcome, Jurnalul Pediatrului, vol XVIII, nr. 69-70, january-june, 2015, www.jurnalulpediatrului.ro, scholar article impact factor (SAIF) 1.189

Mihaela Demetrian, Constantin Ilie, Anca Panaitescu, Georgeta Grecu, Andra Pîrnuță, Neonates and blood transfusions, Jurnalul Pediatrului, vol. XVIII, Nr.71-72, july-december, 2015, www.jurnalulpediatrului.ro, scholar article impact factor (SAIF) 1.189

Anca Panaitescu, Răzvan Stoia, Anca M Ciobanu, **Mihaela Demetrian**, Gheorghe Peltecu, Pregnancy shortly after an acute episode of severe aquired thrombotic thrombocytopenic purpura, Transfusion and Apheresis Science, Dec. 2016, vol 55, issue 3, pag. 308-310, <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.08.002>

Natalia Buinoiu, Anca Panaitescu, **Mihaela Demetrian**, Sebastian Ionescu, Gheorghe Peltecu & Alina Veduta, Ultrasound prenatal diagnosis of typical megacystis, microcolon, intestinal hypoperistalsis syndrome , Clinical Case Reports 2018; [6\(5\): 855–858 doi: 10.1002/ccr3.1481](https://doi.org/10.1002/ccr3.1481)

Mihaela Demetrian, Andreea Avramescu, Vlad Dima, Roxana Iliescu, Monitoring of the cerebral saturation in anemia of extremely preterm infants, Romanian Journal of Pediatrics RJP vol. LXVII, Nr. 3, 2018, 119-123 https://view.publitas.com/amph/rjp_2018_3_en_art-02/

Mihaela Demetrian, Andreea Avramescu, Andra Pirnuta, Early administration of Erythropoietin in extremely very low birth weight preterms , Romanian Journal of Pediatrics, RJP vol. LXVIII, Nr. 3, 2019, 182-187 https://view.publitas.com/amph/rjp_2019_3_en_art-06

Anca Panaitescu, Leon Zăgrean, Ana Maria Zăgrean, **Mihaela Demetrian** , Neonatal encephalopathy: A new paradigm, June 2014, Obstetrică și Ginecologie 62(2):77-82 <https://sogr.ro/revista-sogr/encefalopatia-neonatala-o-noua-paradigma/>

Lucrări prezentate la manifestări științifice 2014 – 2019

Mihaela Demetrian, Angelescu Ioana, Georgeta Grecu, Andra Pîrnuță Bronhoalveolar lavage in severe neonatal respiratory distress, - European Conference on Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation , 13th edition, Montreux, 2016 , e-poster

Mihaela Demetrian, Ioana Angelescu, Mariana Dițu, Andreea Vidru, Lavajul bronhoalveolar în detresele respiratorii neonatale severe, Conferința de Pediatrie, București, Conferința de Pneumologie Pediatrică, a 7-a ediție, București, 2016

Mihaela Demetrian, Georgeta Grecu, Ioana Angelescu ,Efectul schimbării practicilor de îngrijire perinatală asupra evoluției prematurilor VLBW , Conferința Națională de Neonatologie a XVII ediție, Oradea 2014

Mihaela Demetrian, Georgeta Grecu, Ioana Angelescu, Transfusions in anemia of prematurity – retrospective study 2008-2018, European Conference on Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation, Montreux, Switzerland, April 1-4, 2018 e-poster

Mihaela Demetrian, Andreea Avramescu, Vlad Dima, Cerebral monitoring and transfusions in very low birth weight premature babies, 8th International Congress of UENPS, 3-5 October 2018, Bucharest, Romania, oral presentation, 1st International Perinatal TOTAL Health Congress, Sinaia, 27-30 iunie, 2018, oral presentation.

Vlad Dima, **Demetrian Mihaela**, Andreea Avramescu, Therapeutic hypothermia in neonatal EHIP, 8th International Congress of UENPS, 3-5 October 2018, Bucharest, Romania, 1st International Perinatal TOTAL Health Congress, Sinaia, 27-30 iunie, 2018

Demetrian Mihaela, Andreea Avramescu, Vlad Dima, Efectul administrării precoce a eritropoietinei la prematurii cu greutate foarte mică la naștere, Conferința Națională de Neonatologie, Poiana Brașov, septembrie 2019; e-poster, premiul I.

Mihaela Demetrian, Andreea Avramescu, Andra Pirnuta, Vlad Dima, Early administration of Erythropoietin in extremely very low birth weight preterms, 3rd Congress of joint European Neonatal Societies (jENS 2019), 17-21 September 2019, Maastricht; e-poster

