

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINĂ

**Șocul cardiogenic în intoxicațiile acute cu substanțe cardiotrope
la copil – epidemiologie, diagnostic și tratament de urgență**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ULMEANU CORIOLAN EMIL

Student – doctorand:

ȚIPLUICĂ (ENACHE) CRISTINA DANIELA

BUCUREȘTI 2022

CUPRINS

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ - STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1. ȘOCUL

- 1.1. Definiția șocului
- 1.2. Fiziopatologia șocului
- 1.3. Toxicitatea cardiovasculară
- 1.4. Epidemiologie

CAPITOLUL 2. DIAGNOSTICUL DE ȘOC CARDIOGENIC

- 2.1. Anamneza pacientului cu intoxicație acută
- 2.2. Examenul fizic al pacientului cu șoc cardiogenic
- 2.3. Toxidroame
- 2.4. Evaluarea paraclinică
- 2.5. Evaluarea imagistică

CAPITOLUL 3. TRATAMENTUL ȘOCULUI CARDIOGENIC

- 3.1. Principii generale de abordare a pacientului cu șoc cardiogenic
- 3.2. Inițierea terapiei
 - 3.2.1. Resuscitarea volemică
 - 3.2.2. Terapia antidotică
 - 3.2.3. Substanțe vasopresoare și inotrope clasice
 - 3.2.4. Alți agenți inotropi și inhibitori de fosfodiesterază III
 - 3.2.5. Levosimendan
 - 3.2.6. Analogii de vasopresină
 - 3.2.7. Emulsia intravenoasă de lipide
 - 3.2.8. Insulina în doze mari
 - 3.2.9. Albastrul de metil
- 3.3. Compresii toracice externe prelungite cu dispozitive mecanice de resuscitare
- 3.4. Suport vital extracorporeal
- 3.5. Continuarea tratamentului de urgență

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 4. ANALIZA STATISTICĂ A INTOXICAȚIILOR ACUTE COMPLICATE CU ȘOC CARDIOGENIC ÎN PERIOADA 2014 - 2020

- 4.1. Introducere. Scop. Obiective

4.2. Material și metoda

4.2.1. Tipul studiului și caracteristicile lotului

4.2.2. Colectarea datelor

4.2.3. Prelucrarea statistică a datelor

4.2.4. Probleme de etică medicală

4.3. Rezultate și discuții

4.3.1. Prevalența șocului cardiogenic în intoxicațiile acute la copil

4.3.2. Analiza caracteristicilor demografice

4.3.3. Analiza intenției

4.3.4. Analiza etiologiei

4.3.5. Analiza timpilor de prezentare la spital

4.3.6. Analiza semnelor vitale

4.3.7. Analiza semnelor și simptomelor asociate

4.3.8. Analiza modificărilor electrocardiografice

4.3.9. Analiza modificărilor echilibrului acido-bazic

4.3.10. Analiza duratei de spitalizare

4.3.11. Repartiția evaluării psihologice și psihiatrice în lotul studiat

4.3.12. Analiza evaluării toxicologice a urinei

4.3.13. Analiza evaluării enzimelor cardiace

4.3.14. Analiza tratamentului

4.3.15. Analiza evoluției pacienților pe parcursul spitalizării

4.4. Limitele studiului

CAPITOLUL 5. MODEL DE REGRESIE PENTRU PREDICȚIA SEVERITĂȚII

CAZURILOR DE INTOXICAȚIE ACUTĂ PRIN ESTIMAREA PSS ÎN

DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ

5.1. Introducere. Obiective

5.2. Material și metodă

5.2.1. Caracteristicile lotului

5.2.2. Protocol de investigații

5.2.3. Prelucrarea statistică a datelor

5.2.4. Probleme de legislație medicală

5.3. Modelul de regresie liniară

5.4. Concluziile studiului privind realizarea modelului de regresie

CAPITOLUL 6. STUDII DE CAZ

CAPITOLUL 7. ALGORITMI DE ABORDARE ÎN URGENȚĂ A INTOXICAȚIILOR ACUTE CU AGENȚI CARDIOTROPI

1. Algoritm de abordare in urgenta a intoxicatiilor cu toxice cu efect stabilizator de membrana
2. Algoritm de abordare terapeutica in intoxicatiile prin blocante ale canalelor de calciu
3. Algoritm de abordare terapeutica in intoxicatiile cu beta-blocante

CAPITOLUL 8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Capitolul 9. ORIGINALITATEA TEZEI

BIBLIOGRAFIE

ANEXE

INTRODUCERE

Expunerea populației pediatrice la toxice reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, copiii fiind în mod particular vulnerabili la consecințele nefavorabile ale intoxicațiilor. Comportamentul caracteristic copiilor mici de a explora mediul în care se află îi face pe aceștia să ingere substanțe toxice cu gust sau mirosuri neplăcute, care însă pot fi evitate de copiii mai mari sau adulți(1,2). Copiii foarte mici au o greutate redusă, rezerve fiziologice limitate și căi metabolice slab dezvoltate, fiind astfel mult mai susceptibili la leziuni postexpunere chiar și la cantități mici de toxic. Prin comparație, adolescenții au o tendință crescută către intoxicațiile voluntare care în mod caracteristic sunt mult mai severe decât expunerile involuntare (3,4).

Termenul de șoc la pacienții critici, inclusiv la cei intoxicați, este definit de o scădere semnificativă a perfuziei tisulare sistemice, care conduce către o cantitate inadecvată de oxigen și nutrienți necesari nevoilor metabolice ale organelor vitale. Aceasta discordanță dintre aportul și consumul de oxigen conduce către hipoxia celulară ce are drept consecință tulburarea proceselor biochimice la nivel celular și poate progresa către o reacție sistemică. Disfuncțiile pompelor ionice, alterarea permeabilității membranare, edemul intracelular și dezechilibrele acido-bazice produse la nivel celular au drept consecință modificarea pH-ului seric și disfuncția endotelială declanșând cascada inflamatorie și antiinflamatorie. Distrucția celulară progresivă urmată de leziunea organelor, continuând până la insuficiență multiplă de organe, pot în final să conducă la deces (5,6)

Prognosticul pacienților cu șoc cardiogenic depinde de recunoașterea și tratamentul adecvat instituit precoce. Îndeplinirea acestor deziderate au condus către scăderea continuă a mortalității în populația pediatrică, însă șocul ce asociază insuficiență multiplă de organe (MSOF) rămâne una din cauzele semnificative de deces. Riscul de deces implică un cumul de factori precum etiologia subiacentă, asocierea afecțiunilor cronice, răspunsul imun al gazdei și promptitudinea diagnosticului și a terapiei adecvate (7).

În timp ce criteriile de diagnostic și tratament ale hipotensiunii și șocului la adulți sau la pacienții pediatrici septici sunt recente, foarte bine documentate și sunt consecința unor studii multicentrice, protocoalele în cazul tulburărilor din circulatorii din intoxicațiile acute sunt destul de precare și puțin bazate pe dovezi (8–10). Cercetările toxicologice sunt adesea limitate la raportări de cazuri clinice, mici serii de cazuri sau studii pe animale și majoritatea recomandărilor și ghidurilor de tratament sunt bazate pe consensuri ale experților sau experiențe personale mai degrabă decât pe medicina bazată pe dovezi. Astfel, datorită

incidenței scăzute a acestor intoxicații grave, mai cu seamă în rândul copiilor, șansele de a efectua un studiu randomizat controlat pentru a demonstra eficiența acestor protocoale este foarte dificil de implementat (11).

Majoritatea datelor de hemodinamică la pacienții critici sunt obținute de la cazuri non-toxicologice, astfel ca frecvent nu e foarte clar dacă acestea pot fi extrapolate pacienților intoxicați (12)

Pornind de la aceste premise conturate în urma unui studiu bibliografic extins, în care am remarcat un deficit de articole științifice în literatura de specialitate care să analizeze loturi bine reprezentate de pacienți pediatrici, am considerat necesară efectuarea unui studiu mai amănunțit cu privire la epidemiologia, terapia și evoluția cazurilor de intoxicații acute grave (13–16).

Motivația studiului a fost de asemenea susținută de creșterea numărului de intoxicații acute grave, mai ales cu toxice cardiotrope, concluzie prezentată în câteva lucrări științifice din domeniul toxicologiei pediatrice (17–19).

Scopul acestei teze doctorale este realizarea unei analize detaliate a intoxicațiilor acute grave cu substanțe cardiotrope complicate cu șoc cardiogenic, ale pacienților internați în Departamentul de Toxicologie – Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” (SCUC), pe o perioadă de șapte ani.

Teza de doctorat este constituită dintr-o parte generală în care sunt prezentate noțiunile actuale ce caracterizează intoxicațiile acute la copil complicate cu șoc cardiogenic și o parte originală care cuprinde contribuția personală asupra evaluării și abordării acestei patologii.

Cercetarea personală este structurată în patru părți: două studii statistice, prezentarea în extenso a unei selecții de pacienți cu evoluție particulară și elaborarea unor algoritmi de abordare în urgență a intoxicațiilor acute grave cu substanțe cardiotrope.

Primul studiu de cercetare își propune o analiză amănunțită a caracteristicilor epidemiologice, a etiologiei și metodelor terapeutice utilizate, pentru a realiza ulterior o corelație între tabloul clinico-biologic al pacientului și evoluția acestuia. În cel de-al doilea studiu mi-am propus să identific acei factori de predicție ai evoluției pacientului pediatric cu intoxicație acută pe baza caracteristicilor sale anamnestice, clinice și paraclinice, cu scopul de a stabili o abordare terapeutică optimă a acestuia.

Cazurile prezentate în extenso în cea de-a treia parte a tezei au fost selectate din lotul analizat în studiul de cercetare, pe baza particularităților evolutive ale acestora și a dificultăților de diagnostic și tratament pe care le-au impus.

În ultima parte a tezei am considerat necesară elaborarea unor algoritmi de abordare

terapeutică în urgență a cazurilor grave de intoxicații acute cu toxice cardiotrope. Conduita terapeutică propusă vizează trei clase majore de medicamente, frecvent implicate în intoxicațiile cu potențial evolutiv sever, după cum este subliniat și în cazurile prezentate în extenso, respectiv medicamente cu efect stabilizator de membrană, blocante ale canalelor de calciu și betablocante. Protocoalele elaborate se adresează tuturor medicilor implicați la nivel primar, secundar și terțiar în îngrijirea acestor pacienți, pentru a le permite acestora eficientizarea abordării diagnostice și terapeutice, având în vedere impactul negativ precoce și tardiv al intoxicațiilor în rândul populației pediatrice.

CAPITOLUL 1. ȘOCUL

1.1. Definiția șocului

Șocul reprezintă un sindrom clinic complex care se caracterizează printr-o disfuncție acută a sistemului circulator, având drept consecință perturbarea relației cerere și ofertă de oxigen. Sistemul circulator nu-și îndeplinește astfel funcția sa principală, aceea de a furniza substratul energetic celular și eliminarea produșilor de metabolism (20). O cantitate insuficientă de oxigen la nivelul țesuturilor nu poate susține metabolismul celular aerob normal și-l deturneză către un metabolism anaerob, mult mai puțin eficient (5,20).

1.2. Fiziopatologia șocului

Mecanismele hipotensiunii și ale șocului din intoxicațiile acute sunt multiple și pot fi o combinație de mecanisme cardiace, centrale sau periferice. Menținerea perfuziei tisulare sistemice și a presiunii arteriale se datorează corelației dintre debitul cardiac adecvat și rezistența vasculară sistemică (RVS). Debitul cardiac poate fi scăzut de afectarea miocardică indusă de toxice, aritmii (tulburări ale formării impulsului, tulburări de conducere sau de ritm), scăderea relativă din vasodilatația venoasă sau hipovolemie absolută (pierdere reală de fluide sau al treilea compartiment) (5,6).

1.3. Toxicitatea cardiovasculară

Afectarea cardiovasculară asociată intoxicațiilor acute este o complicație severă ce impune intervenție promptă și management specific complex. O înțelegere amănunțită a

dezechilibrelor produse de fiecare toxic în parte, alături de evaluarea cardiovasculară complexă, tratamentul suportiv și tehnicile de monitorizare, este esențială pentru eficiența tratamentului pacientului critic (39).

1.4 Epidemiologie

Deși datele epidemiologice clare sunt sumare, ele semnalizează că în intoxicațiile acute complicațiile cardiovasculare sunt urmate de o rata crescută de morbiditate și mortalitate. Reacțiile adverse cardiovasculare asociate medicamentelor sunt produse de numeroase substanțe prin mecanisme de acțiune diverse în funcție de agentul cauzal. Cele mai frecvente includ aritmiile (tahicardia ventriculară, fibrilația ventriculară, torsada vârfurilor), hipotensiunea sau insuficiență circulatorie, leziunea miocardică (evaluate prin enzime cardiace și ECG) sau infarct (47).

CAPITOLUL 2. DIAGNOSTICUL DE ȘOC CARADIOGENIC

Șocul este un diagnostic clinic ce se bazează pe o anamneză amănunțită și o examinare minuțioasă. Orice pacient cu suspiciune de intoxicație acută cu agenți cardiotropi trebuie imediat evaluat pentru o eventuală afectare hemodinamică. Măsurile minime de evaluare impun monitorizare cardiacă continuă inclusiv pulsoximetrie, măsurarea noninvazivă a presiunii arteriale și o electrocardiogramă cu 12 derivații pentru identificarea ischemiei cardiace, aritmiilor și eventual lărgirea complexului QRS sau alungirea intervalului QT (50).

2.1. Anamneza pacientului cu intoxicație acută

Obținerea unui istoric detaliat este etapa esențială în diagnosticul unui caz toxicologic. Prin urmare e foarte important să facem colectarea datelor din toate sursele posibile. Frecvent familia, prietenii și cei care semnalează incidentul oferă indicii importante de diagnostic. De asemenea, în societatea actuală intens digitalizată, spațiul online a devenit o sursă nouă de recrutare a datelor despre pacient, din mesaje text, e-mailuri sau postări pe rețele sociale. Acestea sunt cu atât mai importante cu cât ele sunt date (30).

2.2. Examenul fizic al pacientului cu șoc cardiogenic

Corelația dintre istoricul pacientului și examinarea acestuia poate confirma sau exclude diagnosticul toxicologic suspionat inițial. În absența oricăror date despre pacient, acesta poate fi unică sursă de a formula diagnostice diferențiale. Ca atare, nimic nu poate înlocui în examen clinic minuțios făcut de către un specialist toxicolog direct la patul pacientului. Aceștia au experiența necesară să recunoască anumite semne specifice de intoxicație sau toxidroame. Fără îndoială, examinarea trebuie adaptată circumstatelor particulare și tabloului clinic (16).

2.3. Toxidroame

După expunerea la o substanță necunoscută, diagnosticul de certitudine foarte rar poate fi pus pe semne, simptome sau modificări izolate de laborator. Diagnosticul toxicologic rapid și corect se bazează pe recunoașterea unui pattern, coroborat cu prezența sau absența unor semne clinice sugestive și un istoric detaliat.

2.4. Evaluarea paraclinică

Pe lângă evaluarea statusului circulator, modificările de laborator ar trebui de asemenea abordate pentru a se putea face o corecție rapidă a dezechilibrelor metabolice: echilibrul acido-bazic cu gazele arteriale, dozarea electroliților inclusiv calciu, magneziu și glucoză, și funcția bazală hepatică și renală. Recunoașterea toxicului la care a fost expus pacientul, urmată de dozarea nivelului seric al acestuia, permite aprecierea severității intoxicației și stabilirea tratamentului în funcție de evoluția anticipată. În cazurile de intoxicații acute în care se suspicionează instabilitate cardiovasculară se recomandă efectuarea de electrocardiografie și ecocardiografie ale căror aspecte pot să ghideze terapia (69).

2.5. Evaluarea imagistică

În cazul intoxicațiilor, evaluarea imagistică în scop diagnostic are valoare limitată. Sunt excepții și aceasta poate aduce informații în cazul ingestiei de metale precum fierul și plumbul. De exemplu, evidențierea pe radiografie a comprimatelor cu fier indica începerea promptă a lavajului gastric.

CAPITOLUL 3. TRATAMENTUL ȘOCULUI CARDIOGENIC

3.1. Principii generale de abordare a pacientului cu soc cardiogenic

Pacientul critic pediatric ar trebui îngrijit într-un departament de terapie intensivă pediatrică, acolo unde există personal medical instruit special și echipamente adecvate nevoilor copiilor. Dacă un pacient intoxicat în stare gravă se afla într-un spital în care nu există posibilitatea unei astfel de îngrijiri, ar trebui făcute toate formalitățile pentru că acesta să ajungă într-un centru toxicologic regional unde acesta să poată fi evaluat de un specialist toxicolog. Transportul acestor pacienți critici trebuie făcut de asemenea cu ambulanțe dotate cu echipament pediatric adecvat, care să permită intervenția de urgență, chiar pe timpul transportului (93).

3.2. Inițierea terapiei

Acordarea promptă și adecvată a suportului hemodinamic la pacienții în șoc este esențială pentru prevenția agravării disfuncției și ulterior insuficienței organice. Managementul inițial al șocului trebuie să fie orientat pe problemă și ca atare măsurile de intervenție inițiale sunt aceleași indiferent de cauză, deși ulterior tratamentul definitiv pentru a atinge obiectivele poate să difere(96).

3.2.1. Resuscitarea volemică

Necesarul de fluide se stabilește de obicei pe criteriile clinice, precum frecvența cardiacă, tensiunea arterială, perfuzia periferică și diureza. Evaluarea poate fi mult mai precisă prin monitorizarea invazivă a tensiunii arteriale și a presiunii venoase centrale precum și a parametrilor biochimici de evaluare a perfuziei globale, cum sunt ScvO₂, lactatul seric și deficitul de baze. Frecvent însă, acești indicatori clinici ai perfuziei organelor nu se corelează exact cu debitul cardiac (103).

3.2.3. Substanțe vasopresoare și inotrope clasice

Asocierea de agenți cu efecte inotrop pozitive și vasoactive trebuie adaptată fiziopatologiei fiecărui pacient în parte și însoțită obligatoriu de monitorizarea atentă și permanentă statusului cardiovascular (110).

3.2.4. Alți agenți inotropi și inhibitori de fosfodisteza III

Dovezile studiilor pentru utilitatea noilor agenți inotropi în tratamentul hipotensiunii severe sau a șocului sunt slabe, la fel cum și datele din literatură de specialitate cu privire la utilizarea substanțelor inotrope în intoxicațiile acute sunt limitate.

3.2.5. Levosimendan

Levosimendanul (LSMD) acționează printr-un mecanism unic, dual. Pe de o parte este sensibilizator de calciu, sporind astfel sensibilitatea miocitelor la calciu și deci forța de contracție, fiind responsabil de efectul inotrop pozitiv. Pe de altă parte deschide canalele de potasiu ATP-dependente de la nivelul miocitelor și mușchiului neted vascular fiind astfel vasodilatator arterial și venos, coronadilatator și antiischemic. În plus, LSMD are și efecte de inhibiție a fosfodiesterazei, similar milrinonei însă acest efect apare doar la doze supra-terapeutice (119).

3.2.6. Analogii de vasopresină

Analogii de vasopresina precum arginin-vasopresina și terlipresina sunt folosiți tot mai mult off-label și pot fi eficienți în creșterea presiunii arteriale medii, reducând astfel necesarul de catecolamine, deși nu există dovezi suficiente asupra îmbunătățirii supraviețuirii.

3.2.7. Emulsia intravenoasă de lipide

Terapia cu emulsie intravenoasă de lipide (EIL) este dovedit benefică și salvatoare de viață în toxicitatea sistemică cu anestezice locale (TSAL).

3.2.8. Insulina în doze mari

Există dovezi tot mai evidente că terapia cu insulină în doze mari (1-10unitati/kg/h), recomandată în mod clasic în intoxicațiile cu beta-blocante și blocante de canale de calciu, ar putea fi eficientă, dincolo de anumite cazuri izolate. Au fost raportate cazuri de evoluție favorabilă în intoxicații cu amitriptilina, citalopram și amiodarona, ca alternativă la eșecul terapiilor convenționale (136).

3.2.9. Albastrul de metil

Tradițional, albastrul de metil a fost utilizat drept antidot al methemoglobinemiei, fie ereditară fie indusă de toxice. Recent însă, s-a pus problema rolului său adjuvant în hipotensiunea severă sau șocului, secundare intoxicațiilor, anafilaxiei sau sepsisului (137).

3.3. Compresii toracice externe prelungite cu dispozitive mecanice de resuscitare

Atunci când într-o intoxicație acută apar tulburări hemodinamice grave precum lipsa debitului cardiac, că în infarct sau fibrilația ventriculară, resuscitarea cu succes impune efectuarea de compresii toracice eficiente și/sau defibrilarea.

3.4. Suport vital extracorporeal

Există cazuri severe de intoxicații acute cu substanțe cardiotrope care în mod particular se asociază cu hipotensiune, șoc sau chiar stop cardiac și care nu răspund la tratamentul convențional optim. O parte dintre acești pacienți pot necesita terapii speciale precum Suportul vital extracorporeal (extracorporeal life support – ECLS) (81).

3.5. Continuarea tratamentului de urgență

După prima oră de terapie de urgență pentru reversibilitatea șocului, scopul tratamentului vizează corecția țintită a disfuncțiilor organice asociate și trebuie desfășurată într-un departament de terapie intensivă

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 4. ANALIZA STATISTICĂ A INTOXICAȚIILOR ACUTE COMPLICATE CU ȘOC CARDIOGENIC ÎN PERIOADA 2014 - 2020

4.1. Introducere. Scop. Obiective

Toxicitatea cardiovasculară vizează efectele adverse produse de tulburări extrinseci sau intrinseci asupra inimii sau sistemului vascular. Cele extrinseci implica expunerea la medicamente, produse naturale și toxice din mediul înconjurător, pe când cele intrinseci la metaboliți toxici derivați din produse non-toxice precum cele aflate în aditivi alimentari sau suplimente (29).

Spectrul manifestărilor cardiovasculare de cauză toxică poate fi foarte larg, cuprinzând de la anomalii ale semnelor vitale și ale activității electrice cardiace până la semne de insuficiență cardiacă congestivă și șoc (17). Toate aceste tulburări pot fi prezente de la debutul prezentării pacientului său se pot instala în evoluție.

Șocul cardiogenic și/sau vasoplegic e o complicație rară la copilul cu intoxicație acută, însă deosebit de gravă și se asociază cu o rată înaltă de mortalitate. Într-un studiu efectuat pe un lot de 151 de pacienți cu afectare cardiovasculară pe o perioadă de doi ani, în Departamentul de Toxicologie al SCUC, prevalența șocului a fost de 8,6% iar mortalitatea în rândul acestora de 38,5% (18).

Studiul de cercetare, observational și retrospectiv, își propune să realizeze o analiză detaliată a intoxicațiilor acute grave cu substanțe cardiotrope complicate cu șoc cardiogenic, ale pacienților internați în Departamentul de Toxicologie – Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, pe o perioadă de șapte ani, sub aspect epidemiologic, diagnostic și al metodelor terapeutice utilizate.

În această teză de doctorat ce analizează cazuri de intoxicație acută gravă complicată cu șoc cardiogenic la copil, mi-am propus următoarele obiective:

- Evaluarea caracteristicilor demografice, etiologice și circumstanțiale ale cazurilor înregistrate în studiu.
- Identificarea unor corelații între tabloul clinico-biologic și evoluția pacienților.
- Cuantificarea promptitudinii acordării îngrijirilor medicale și impactul asupra prognosticului pacientului

- Analiza evoluției și mortalității pacienților în funcție de măsurile terapeutice aplicate.

4.2. Material și metodă

4.2.1. Tipul studiului și caracteristicile lotului

Studiul personal prezentat în această lucrare este unul observațional și retrospectiv, desfășurat pe o perioadă de 7 ani, ianuarie 2014 – decembrie 2020, în Departamentul de Toxicologie – Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Grigore Alexandrescu”.

Totodată studiul este descriptiv și inferențial. Pe de o parte informațiile colectate au fost folosite pentru a înțelege datele disponibile (componenta descriptivă) și pe de altă parte pentru a descoperi noi informații despre evenimentele și relațiile dintre ele (componenta inferențială).

Lotul a fost alcătuit din 1396 pacienți cu vârsta între 0 și 18 ani, internați în Departamentul de Toxicologie cu diagnosticul de intoxicație acută gravă cu substanțe cardiotoxe. Dintre aceștia a fost selectat un eșantion statistic reprezentativ de 62 de cazuri care au asociat de la internare sau pe parcursul evoluției semne de șoc cardiogenic.

Din studiu au fost excluse cazurile cunoscute cu boală cardiacă anterior expunerii toxice și de asemenea pacienții internați pentru intoxicație acută cu agenți cardiotropi și/sau vasculotropi, care au prezentat doar alterarea statusului mental datorate acțiunii directe a toxicului fără alte manifestări asociate șocului.

Criteriile aplicate pentru stabilirea diagnosticului de șoc au fost:

- puls slab filiform sau absent la marile artere
- timp de recolorare capilară peste 2 secunde
- hipotensiune arterială
- extremități reci, cianotice, marmorate
- scăderea diurezei sub 1 ml/kgc/oră sau anurie verificată prin sondaj
- alterarea statusului mental.

4.2.2. Colectarea datelor

Am analizat fișele de observație clinică ale pacienților internați cu diagnosticul de intoxicație acută gravă cu substanțe cardiotoxe sau vasculotrope și dintre aceștia i-am selectat pe cei care întruneau criteriile clinice de șoc. Pentru eșantionul selectat am consemnat în fișe

individuale parametrii lor anamnestici, epidemiologici, clinico – biologici, metodele terapeutice abordate și evoluția.

4.2.3. Prelucrarea statistică a datelor

Datele colectate au fost prelucrate folosind programul IBM SPSS v20. Rezultatele obținute au fost reprezentate sub formă de procente, frecvențe, abateri standard, variante, medii și mediane, în funcție de situație.

4.2.4. Probleme de etică medicală

Etapele alcătuirii lotului studiat, analiza foilor de observație clinică și preluarea datelor necesare efectuării analizei statistice s-au desfășurat în conformitate cu legislația medicală în vigoare.

4.3. Rezultate și discuții

Studiul personal s-a desfășurat pe o perioadă de 7 ani, ianuarie 2014 – decembrie 2020, în Departamentul de Toxicologie al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii “Grigore Alexandrescu”. În acest interval de timp, în spital au fost înregistrate un număr de 63078 cazuri dintre care 7666 cu diagnosticul de intoxicație acută. Am cercetat foile de observație clinică ale pacienților intoxicați și dintre aceștia i-am identificat pe cei la care agentul etiologic incriminat a fost o substanță cardiotropa, deci cu potențial de evoluție către șoc cardiogenic, obținând astfel un lot de 1396 pacienți.

După o analiză minuțioasă a evoluției pacienților la risc i-am selectat pe cei care au prezentat la internare sau în evoluție semne de șoc cardiogenic, obținând astfel un lot de 62 de cazuri.

Fiecare dintre cei 62 de pacienți incluși în lotul studiat au prezentat cel puțin unul din următoarele criterii de diagnostic ale șocului cardiogenic (40,41):

4.3.1. Prevalența șocului cardiogenic în intoxicațiile acute la copil

Pe parcursul celor 7 ani studiați, au fost înregistrate 63078 internări în secția de Pediatrie cu o medie de 9010 cazuri pe an. Dintre aceștia 7666 cazuri au fost admiși în Departamentul de Toxicologie – Terapie Intensivă, cu o medie de 1100 pe an. Trebuie

menționat că anul 2020 s-a aflat sub influența pandemiei de COVID 19 astfel încât numărul de internări din spital a fost redus la jumătate.

Dintre internările cu diagnosticul de intoxicație acută în perioada celor 7 ani analizați, 1396 au avut drept agent etiologic o substanță cardiotropă, media acestor pacienți cu potențial evolutiv sever inclusiv către șoc cardiogenic a fost de 199,4 cazuri pe an.

După cercetarea amănunțită a cazurilor grave sau cu potențial de evoluție severă, am identificat un număr de 62 de pacienți ce prezentau cel puțin unul dintre semnele șocului cardiogenic. Astfel, având în vedere că au fost înregistrate 7666 de cazuri de intoxicație acută în Departamentul de Toxicologie, prevalența șocului cardiogenic în perioada 2014 – 2020 este de 0,8 %. O prevalență asemănătoare e regăsită într-o altă lucrare științifică: „Șocul în intoxicațiile acute acute la copil. Etiologie. Diagnostic. Tratament” – Dr. Petran Madalina, care în urma unui studiu statistic desfășurat în perioada 2000-2005 în Departamentul de Toxicologie al SCUC Grigore Alexandrescu a raportat o prevalență de 0,71 % cazuri de șoc cardiogenic dintr-un total de 5560 de cazuri de intoxicație acută înregistrate (145).

Speculând datele putem aprecia că prevalența șocului cardiogenic se menține între aceste limite în perioada 2000-2020 în lotul studiat.

CAPITOLUL 5. MODEL DE REGRESIE PENTRU PREDICȚIA SEVERITĂȚII CAZURILOR DE INTOXICAȚIE ACUTĂ PRIN ESTIMAREA PSS ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ

5.1. Introducere. Obiective

PSS (Poisoning Severity Score) permite clasificarea cazurilor de intoxicație acută în funcție de severitate, atât la adulți cât și la copii, indiferent de tipul și numărul agenților etiologici implicați. Pentru clasificare este necesară cunoașterea evoluției complete a cazului, fiind luat în considerare cel mai sever tablou clinic și/sau paraclinic înregistrat pe parcursul spitalizării. Din acest motiv, scorul este cuantificat retrospectiv, după externarea sau decesul pacientului. Clasificarea ține cont doar de semnele și simptomele observate în mod direct, fără a estima riscuri pe baza unor parametri precum doza ingerată sau nivelul seric/plasmatic al toxicului. Anumite măsuri terapeutice simptomatice sau suportive precum ventilația mecanică sau suportul inotrop pot fi utilizate pentru evaluarea severității. Deși decesul este o modalitate de evoluție și nu un grad propriu-zis de severitate al unei intoxicații, cazurile ce se soldează cu

exitus sunt gradate separat în scala PSS pentru a permite o mai bună acuratețe în prezentarea datelor (25).

Examinarea la internare a pacientului cu intoxicație acută poate fi în limite normale sau discret modificată și cu toate acestea ea să se degradeze în evoluție până la a necesita măsuri terapeutice avansate (7,88,89). Devine astfel necesară identificarea unor criterii care să ridice suspiciunea riscului de evoluție nefavorabilă încă de la admisie astfel încât echipa medicală să fie pregătită pentru orice scenariu.

Având în vedere că PSS este o unealtă de evaluare retroactivă a severității cazului, premisa acestui studiu a fost aceea de a identifica acele trăsături ale fiecărui caz care cuantificate să poată prezice evoluția pacientului încă din camera de gardă. Mi-am pus problema dacă pot realiza un model statistic care să cuantifice severitatea cazului utilizând anumiți indicatori anamnestici, clinici și paraclinici. Astfel, pe baza analizei descriptive prezentate în prima parte a tezei, am selectat zece parametri pe care i-am considerat că având potențialul cel mai ridicat de a influența predicția PSS.

Planul de lucru a cuprins:

1. Determinarea asocierilor semnificative din punct de vedere statistic între diverse variabile: indici anamnestici, clinici și paraclinici, etiologie, sex, durată de spitalizare, prezența complicațiilor.
2. Realizarea unui model de regresie liniară și calcularea coeficienților aferenți.
3. Reducerea complexității modelului de regresie prin realizarea unei analize multicriteriale.

5.2. Material și metodă

5.2.1. Caracteristicile lotului

A fost selectat un lot de 62 de pacienți cu vârste cuprinse între 0-18 ani internați cu diagnosticul de intoxicație acută cu substanțe cardiotoxe complicată cu șoc cardiogenic, din rândul pacienților internați în Departamentul de Toxicologie și Terapie Intensivă al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Grigore Alexandrescu" în perioada ianuarie 2014 - decembrie 2020.

5.3. Modelul de regresie liniară

Scorul PSS este o măsură standardizată a severității intoxicației și reprezintă obiectivul principal al modelului de regresie. Utilitatea imediată a acestui model este că permite o estimare a acestui scor la internare grupând pacienții în 5 categorii conform clasificării PSS.

Dintre toate variabilele înregistrate în cadrul prezentei lucrări, au fost selectate 10 care au potențialul cel mai ridicat de influențare a predicției scorului PSS. Acestea sunt:

- Intoxicația voluntara
- Modificări ECG la internare
- Valoarea tensiunii arteriale sistolice la prezentare
- Bradicardia
- Comă la prezentare
- Timpul de la ingestie
- Transfer de la alt spital
- Etiologia este reprezentată de un insecticid
- Etiologia este reprezentată de o combinație de betablocant cu blocant de canale de calciu
- Valoarea excesului de baze la internare

Realizarea modelului de regresie s-a făcut în două etape distincte. În prima etapă se verifică dacă variabilele alese pot constitui un model de regresie liniară, în timp ce în a doua etapă se determină valorile coeficienților modelului.

Pentru că toate ipotezele au fost îndeplinite, în etapa a doua, s-a realizat un model de regresie liniară și s-au calculat coeficienții aferenți acestui model. În cazul nostru toți coeficienții sunt statistic semnificativi pentru model (valoarea lui $p < 0.05$).

Ecuatia modelului de regresie care returneaza valoarea lui PSS estimat este urmatoarea:

$$\text{PSS}_{\text{estimat}} = \text{Voluntara} \times 0,402 + \text{ECG} \times 0,097 - \text{Tas} \times 0,004 + \\ \text{Coma} \times 0,495 + \text{Bradicardie} \times 0,146 + \text{Timp}_{\text{expunere}} \times 0,001 - \\ \text{Transfer} \times 0,086 + \text{Insecticid} \times 0,499 + \text{EB} \times 0,019 + \\ \text{BBBCa} \times 0,565 + 2,407$$

Cu toate acestea, modelul dezvoltat are un număr mare de variabile independente și necesită un timp îndelungat de calcul pentru previzionarea scorului, ceea ce îl poate face ancombrant în anumite situații. În continuare pentru a diminua aceste neajunsuri propunem o analiză multicriterială care are ca scop previzionarea scorului PSS pentru pacienții intoxicați, dar care poate să fie aplicată foarte ușor într-o unitate de primiri urgențe.

Analiza multicriterială este un instrument pentru realizarea unei comparații și ierarhizării a diferitelor rezultate, chiar dacă se folosesc mai multe criterii de evaluare. Ea operează cu mai multe concepte dintre care cele mai importante sunt: opțiunea, criteriul, matricea de performanță, punctajul și ponderea (7,90).

Deoarece AMC este dezvoltată pe baza modelului de regresie, precizia de determinare a scorului PSS nu poate să fie superioară preciziei modelului, cu toate acestea timpul scurt de aplicare și ușurință în folosire o recomandă în locul modelului de regresie în unitățile de primiri urgențe.

Aplicarea AMC se face folosind următorul șablon de calcul:

Nume și prenume:

| Intoxicație voluntară | Comă prezentare | TAs prezentare | Insecticid | BB + BCa | Punctaj total | Scor PSS estimat |
|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|-----------------|------------------|--------------------|
| 37/0 | 46/0 | -Valoarea mmHg/3 | 46/0 | 52/0 | | (250+punctaj)/ 100 |
| | | | | | | |

CAPITOLUL 6. STUDII DE CAZ

În urma analizei lotului pe care l-am luat în studiu, am remarcat o incidență crescută a cazurilor în care etiologia era reprezentată de o combinație de medicamente ce includeau un beta-blocant și un blocant de calciu și care erau urmate de o evoluție gravă. Am ales astfel să prezint în extenso trei cazuri din lot, produse de doze variabile din cei doi agenți cardiotropi, toate cu prognostic sever însă cu aspecte evolutive diferite. Scopul este acela de a atrage atenția asupra tabloului clinic diferit ce poate să derive din aceeași etiologie, acesta fiind un argument solid pentru urmărirea minuțioasă a acestui tip de cazuri. Promptitudinea intervenției este

adesea elementul esențial pentru supraviețuirea pacienților.

Cele trei cazuri prezentate surprind aspecte evolutive diferite ale expunerii la o combinație de beta-blocant și blocant de canale de calciu. Pacientele sunt adolescente cu vârsta cuprinsă între 13 și 16 ani și au ingerat în scop suicidar diferite amestecuri de medicamente în doze variabile. Se observa astfel că nu există o corelație între cantitatea de medicament și prognostic, astfel încât prima pacientă care a ingerat 10 comprimate de Metoprolol și Verapamil a avut o evoluție la fel de gravă precum cea care a primit 80 de comprimate de Metoprolol și Lercarnidipina.

CAPITOLUL 7. ALGORITMI DE ABORDARE ÎN URGENȚĂ A INTOXICAȚIILOR ACUTE CU AGENȚI CARDIOTROPI

Lipsa unui diagnostic precoce și a instituirii tratamentului specific poate evolua către complicații severe și chiar deces. Având în vedere impactul negativ precoce și tardiv al intoxicațiilor acute în rândul populației pediatrice evidențiat în capitolele anterioare, am considerat necesară elaborarea unor algoritmi de abordare terapeutică în urgență a cazurilor de expuneri la toxice cardiotoxice cu potențial evolutiv sever.

Conduita terapeutică propusă vizează trei clase majore de medicamente, frecvent implicate în intoxicațiile cu potențial evolutiv sever, după cum este subliniat și în cazurile prezentate în extenso, respectiv medicamente cu efect stabilizator de membrană, blocante ale canalelor de calciu și betablocante.

Protocoalele elaborate se adresează tuturor medicilor implicați la nivel primar, secundar și terțiar în îngrijirea acestor pacienți, pentru a le permite acestora eficientizarea abordării diagnostice și terapeutice.

1. Algoritm de abordare în urgență a intoxicațiilor cu toxice cu efect stabilizator de membrană:

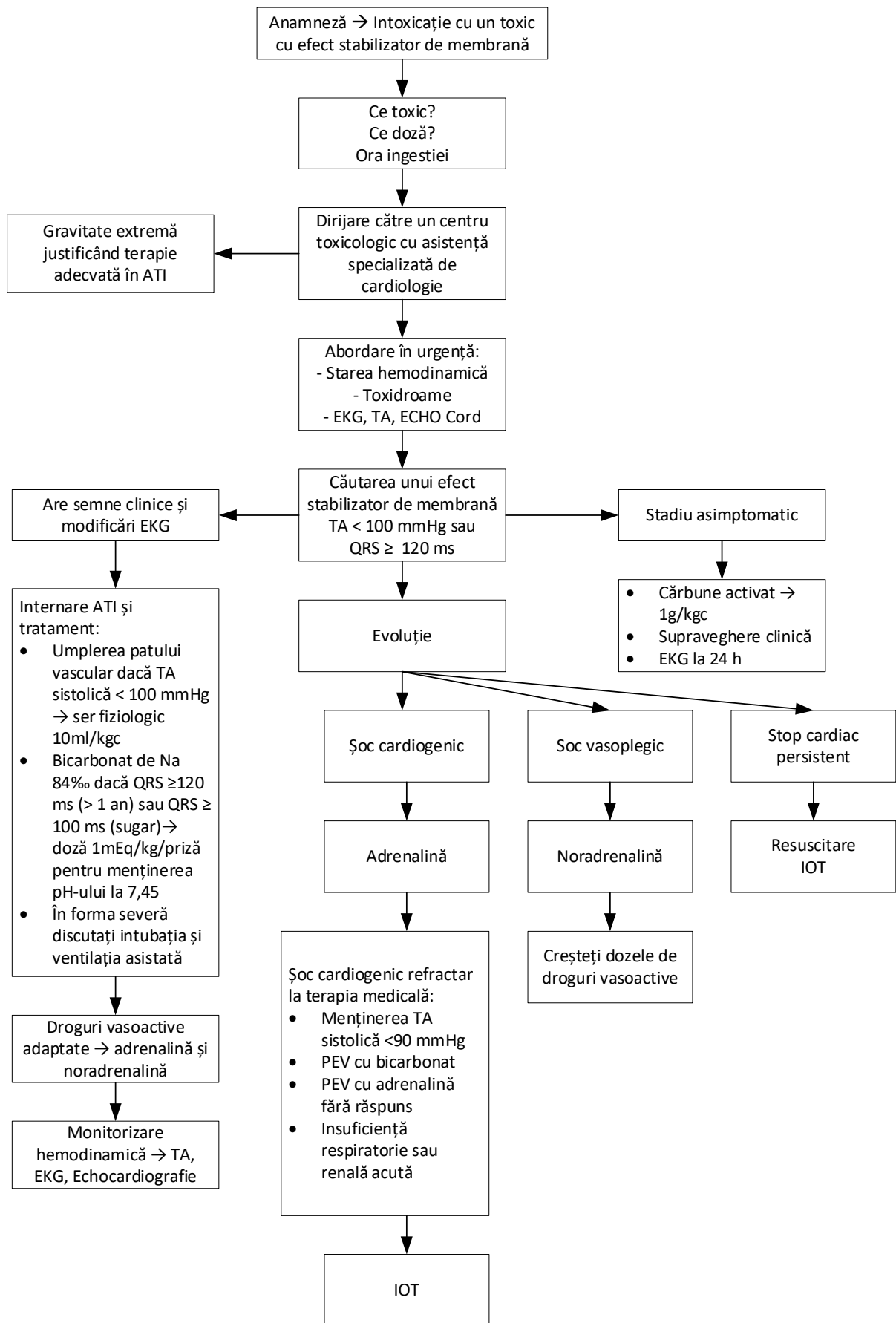


Figura VII.1. Algoritm de abordare in urgenta a intoxicatiilor cu toxice cu efect stailizator de membrana.

2. Algoritm de abordare terapeutica in intoxicatiile prin blocante ale canalelor de calciu

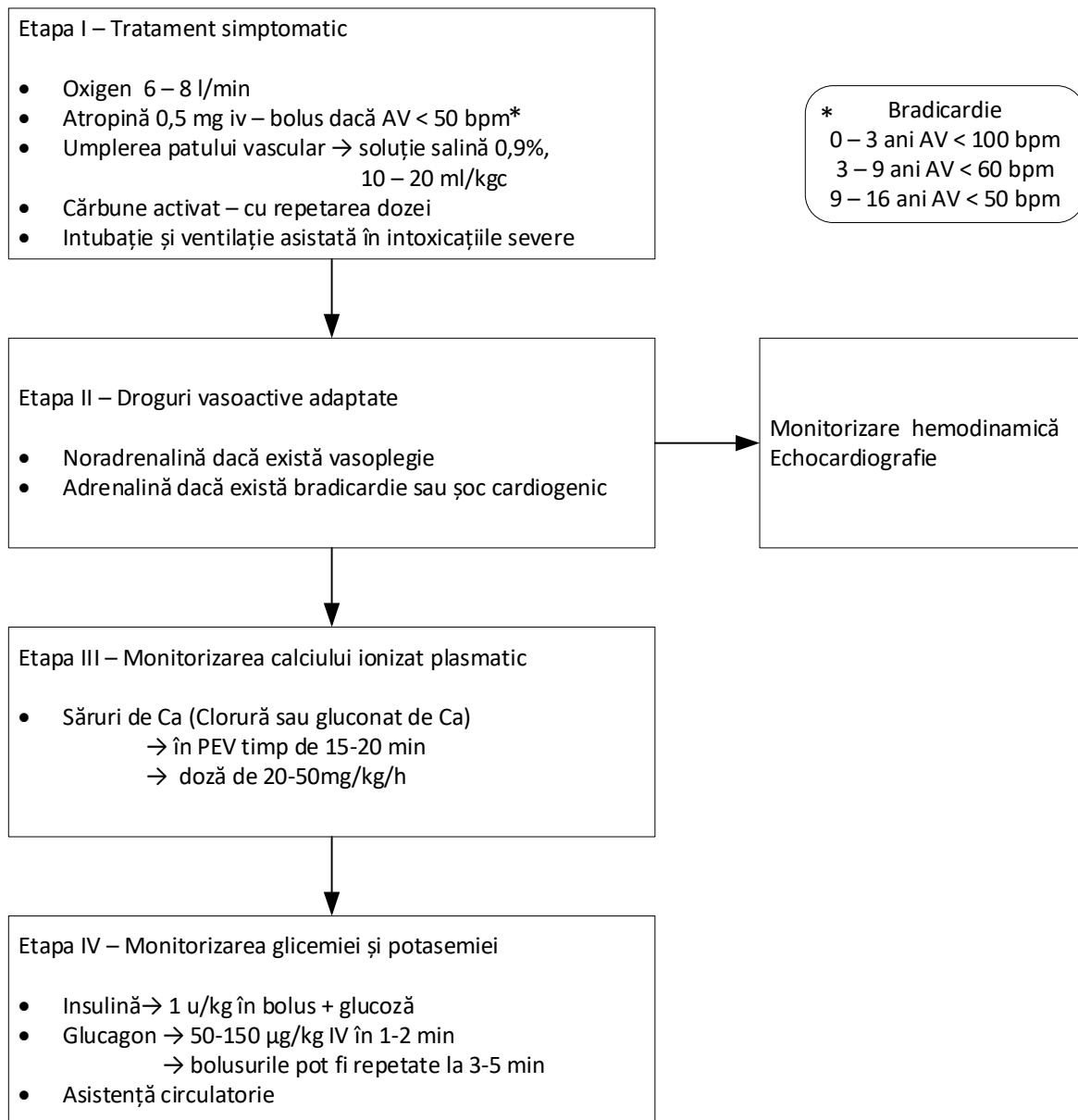


Figura VII.2. Algoritm de abordare terapeutica in intoxicatiile prin blocante ale canalelor de calciu

3. Algoritm de abordare terapeutică în intoxicațiile cu beta-blocante

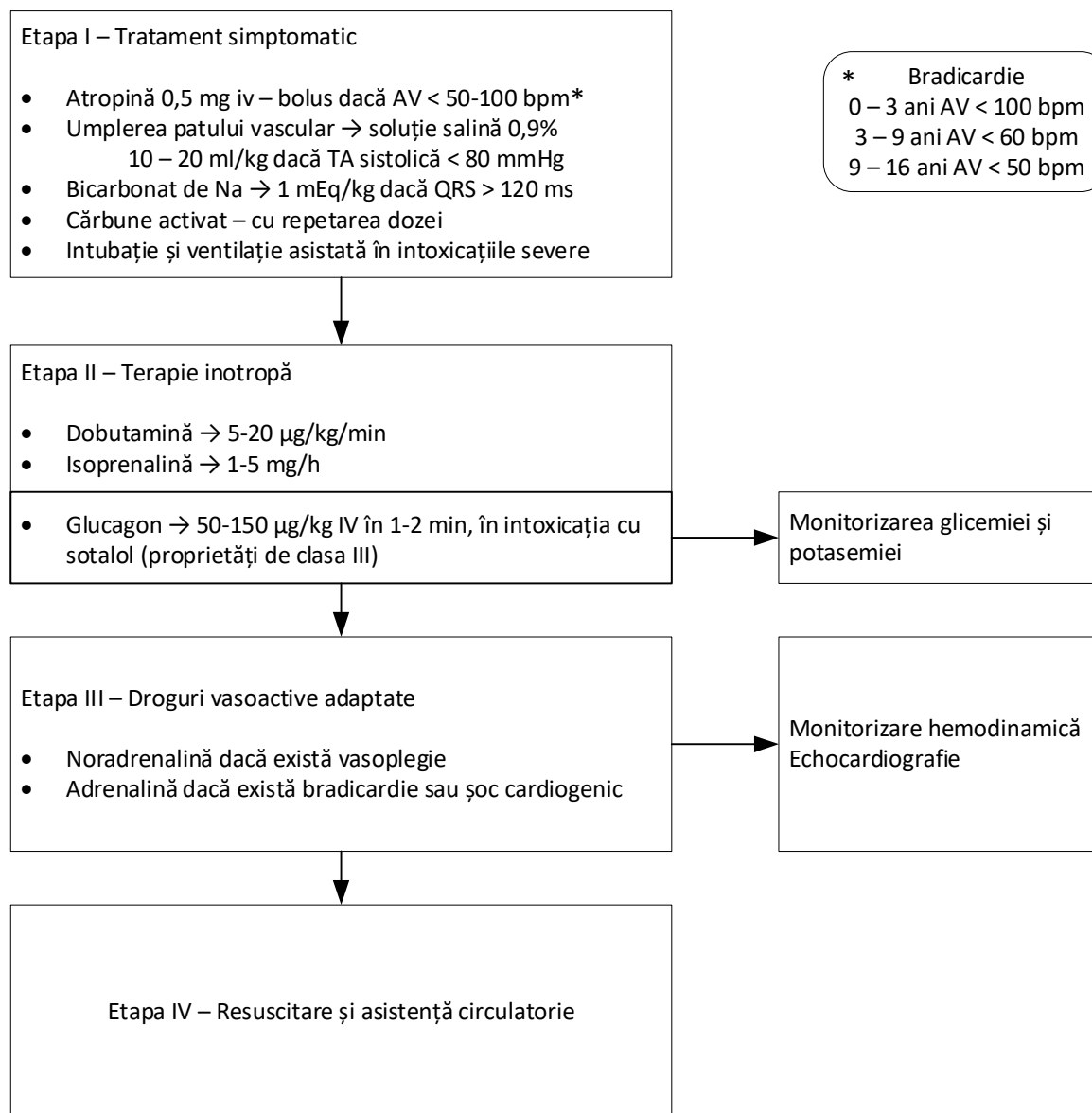


Figura VII.3. Algoritm de abordare terapeutică a intoxicațiilor cu beta-blocante

CAPITOLUL 8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiul personal s-a desfășurat pe o perioadă de 7 ani în Departamentul de Toxicologie al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii “Grigore Alexandrescu” București, pe un lot de 62 de pacienți intoxicați cu substanțe cardiotope care au asociat criteriile de șoc cardiogenic și pe care i-am studiat amănunțit sub diferite aspecte: epidemiologice, ale criteriilor de diagnostic, ale evoluției și ale manevrelor terapeutice efectuate.

În urma analizei statistice detaliate pe care am efectuat-o am obținut următoarele concluzii:

1. Prevalența intoxicațiilor acute complicate cu șoc cardiogenic în perioada analizată, 2014-2020, este de 0,8%, procent similar cu raportarea unui studiu asemănător efectuat în aceeași clinică, în perioada 2000-2005, care a înregistrat o prevalență de 0,71%.
2. Analiza criteriilor epidemiologice a identificat o discrepanță a distribuției cazurilor în funcție de sex, astfel ca majoritatea intoxicațiilor acute s-au înregistrat în rândul fetelor într-un procent de 75,81 % comparativ cu băieții de numai 24,19 %, cu un raport de 3,13:1. Vârsta pacienților din lot s-a situat între 2 luni și 17 ani și 11 luni, cu o medie de 10,92 ani și o abatere standard de 5,64 ani. Am constatat un număr mai mare de cazuri în mediul urban (36), comparativ cu mediul rural (26), într-un procent de 58,06 % respectiv 41,94%.
3. În ceea ce privește repartitia cazurilor în funcție de intenție, în lotul studiat a existat un număr aproape dublu de intoxicații voluntare (n=41, 66,13%) față de cele accidentale (n=21, 33,87%).
4. Etiologia majoritară a fost reprezentată de medicamente (n=50, 80,65%), unice sau combinații diverse ale acestora, în timp ce restul de 19,35% l-au constituit toxicele nemedicamentoase: substanțele methemoglobinizante, insecticidele și substanțele de abuz. Cea mai frecventă clasă de medicamente implicată a fost cea a antihipertensivelor, constatată la 19 cazuri (14,23% dintre cazuri). Aceasta a fost urmată ca frecvență de betablocante și blocante de canale de calciu într-un număr de 18 și respectiv 12 cazuri. Cele trei clase de medicamente au constituit etiologia a 37,32% din totalul cazurilor din lot. Cazurile au fost distribuite în mod egal între cele plurimedimentoase și cele în care a fost implicat un singur tip de toxic (31:31).
5. În ceea ce privește perioada de timp scursă până ce pacientul beneficiază de evaluare toxicologică, durata medie de timp pentru cei care se prezintă direct în SCUC Grigore Alexandrescu, spital dotat cu Departament de Toxicologie este de 264,29 de minute, în timp ce cazurile venite prin transfer sunt examinate toxicologic după un timp aproape dublu, de 563,28 de minute. Comparând media intervalului de timp dintre expunerea la toxic și momentul în care asupra pacientului se efectuează primele gesturi medicale, indiferent dacă sunt specializate sau doar manevre pentru stabilizarea pacientului, am constatat că atât pacienții care sunt preluați de la început de un specialist toxicolog cât și cei care sunt îngrijiți în unități medicale nespecializate, sunt gestionați medical în timpi similari.

6. Pacientul transferat dintr-un spital teritorial, comparativ cu cel care se prezintă direct în Toxicologie, are un risc semnificativ statistic mai mare ca în evoluția bolii să asocieze comă (coeficient Pearson = 0,383, $p < 0,01$), să fie intubat și ventilat mecanic (0,350, $p < 0,01$) sau să necesite admisie în Terapie Intensivă (0,372, $p < 0,01$). Nu am identificat o legătură între transferul pacientului și riscul acestuia de deces.
7. Am identificat și o corelație cantitativă între parametrii de evoluție nefavorabilă și perioada de timp dintre expunerea la toxic și preluarea de către specialistul toxicolog. Astfel, cu cât perioada de timp în care un pacient intoxicat beneficiază de consult de specialitate este mai mare, cu atât crește și riscul ca acesta să asocieze în evoluție comă sau să fie intubat și ventilat mecanic, coeficienții Pearson calculați fiind 0,393 și 0,313 pentru $p < 0,01$.
8. Analizând semnele și simptomele ce conturau tabloul clinic al pacienților din lot am constatat că cea mai frecventă manifestare întâlnită a fost somnolență ($n=34$, 54,8%), la mai mult de jumătate dintre cazuri, urmată de hipotensiune ($n=32$, 51,6%) și bradicardie ($n=29$, 46,8%).
9. Dintre toate semnele și simptomele analizate, pe care pacienții le-au prezentat la internare sau în evoluție, cele mai multe corelații le-am identificat în cazul convulsiilor, cea mai puternică dintre acestea fiind cu riscul de intubație oro-traheală, cu un indice Pearson de 0,6. Legături mai slabe însă statistic semnificative am obținut între convulsii și comă ($P=0,37$), stopul cardiorespirator ($P=0,44$), riscul de admisie în ATI ($P=0,36$) sau de exitus ($P=0,39$). Toate aceste corelații semnalizează riscul de complicații și de evoluție nefavorabilă în cazul pacienților ce prezintă convulsii în contextul intoxicațiilor acute.
10. Cea mai frecventă tulburare identificată pe ECG, bradicardia sinusală, s-a înregistrat numai în cadrul intoxicațiilor cu medicamente ($n=16$) și în niciun caz de toxic nemedicamentos, majoritatea cazurilor având etiologie plurimedicamenteasă ($n=12$). Cei 10 pacienți care au prezentat tulburări de repolarizare au fost uniform distribuiți între toxicele nemedicamentoase ($n=4$) și medicamente ($n=6$). Patru pacienți din această subcategorie au fost expuși la mai multe toxice simultan.
11. Între tahicardia ventriculară și stopul cardio-respirator există o legătură statistic semnificativă având un coeficient Pearson de 0,35. Fibrilația ventriculară, identificată într-un singur caz din lot care a decedat, se corelează și după metoda Pearson cu mortalitatea, cu un coeficient de 0,39. S-a evidențiat o legătură și între prezența ritmului joncțional și intubația oro-traheală cu un coeficient de $P=0,36$ și de asemenea între existența tulburărilor de repolarizare și stopul cardio-respirator ($P=0,34$).

12. Excesul de baze modificat la internare se corelează calitativ cu prezența blocului sinoatrial de grad II ($P=0,44$) și cu tulburările de repolarizare ($P=0,38$). Dacă deficitul de baze se accentuează în evoluția cazului, evidențiază alte legături, mult mai puternice datorită coeficienților Pearson mai mari, cu alte tulburări electrocardiografice. Remarcăm astfel corelații atât calitative cât și cantitative între excesul de baze și anomaliile ECG. Cu cât valoare deficitului de baze este mai mică, cu atât există o legătură mai puternică în sens invers cu apariția ritmului joncțional ($-0,52$, Pearson), cu blocul atrio-ventricular de grad III ($-0,54$ pentru $p=0,01$) și o legătură directă cu blocul sinoatrial de grad II ($0,37$ Pearson).
13. Excesul de baze s-a dovedit a fi un parametru foarte important în evaluarea severității și a evoluției cazurilor grave de intoxicații acute deoarece am identificat numeroase legături statistice semnificative între acestea și tulburările cardiace sau alții indicatori de evoluție nefavorabilă. Am notat valorile minime ale deficitului de baze înregistrate în cazul fiecărui pacient și am evidențiat o corelație inversă foarte strânsă ale acestuia cu riscul de stop cardio respirator cu un coeficient Pearson de $-0,7$. De asemenea cu cât deficitul de baze este mai mare cu atât crește riscul necesității IOT ($-0,55$, $p<0,01$), a suportului inotrop ($-0,53$, $p<0,01$), a admisiei în ATI ($-0,48$, $p<0,01$) sau al mortalității ($-0,48$, $p<0,01$).
14. Între cazurile analizate, am identificat o corelație inversă între valoarea maximă a potasiului înregistrată în cazul fiecărui pacient și prezența tulburărilor de repolarizare ($-0,37$, $p<0,01$) astfel încât o concentrație crescută a potasiului scade riscul apariției tulburărilor de repolarizare. Am constatat în plus o legătură strânsă directă ($0,41$, $p<0,01$) între valoarea maximă a potasiului dozată pe parcursul internării și durata spitalizării. În lotul studiat, concentrația potasiului nu influențează mortalitatea pacienților.
15. Prezența acidozei încă de la admisia pacientului în spital crește riscul apariției extrasistolelor ventriculare. Legătura este strânsă ($-0,47$, $p<0,01$), calitativă și inversă astfel încât un pH în afara intervalului normal, mai mic de $7,35$, se corelează cu un risc mare pentru acest tip de tulburare de ritm. Am identificat în plus și o corelație inversă și cantitativă între pH și tahicardia ventriculară. Cu cât valoarea pH-ului coboară mai mult, oricând pe parcursul internării pacientului, cu atât crește riscul apariției tahicardiei ventriculare ($-0,39$, $p<0,01$). Acidoza, indiferent de valoarea sa, nu influențează semnificativ evoluția nefavorabilă a cazului. Am identificat legături slabe între valoarea minimă a pH-ului și durata spitalizării ($0,34$, $p<0,05$) sau mortalitate ($-0,34$, $p<0,05$) și nicio corelație cu prezența comei, a necesității suportului inotrop, a intubației oro-traheale sau a admisiei în terapie intensivă.
16. Analizând parametrii EAB în lotul studiat am remarcat o frecvență mult mai mare a

modificărilor deficitului de baze decât ale pH-ului. Dintr-un număr total de 54 de cazuri la care au existat date asupra valorii pH-ului, doar 25 dintre aceștia, respectiv 46,3% din lot, au prezentat acidoză (n=24) sau alcaloză (n=1) oricând pe parcursul internării, fie la admisie fie în evoluție. În ceea ce privește deficitul de baze, deși au existat date doar pentru 48 de pacienți, am notat anomalii la 70,8% dintre aceștia (n=34). Am concluzionat astfel că în lotul studiat, deficitul de baze este un parametru mult mai sensibil decât pH-ul.

17. Durata medie de spitalizare este de 4,42 de zile cu o deviație standard de 2,35 de zile. Cei mai mulți pacienți din lot (n=15) au fost externați după 3 zile. Extremele perioadei de internare au fost reprezentate de un pacient cu intoxicație acută accidentală cu insecticid externat după 15 zile și un adolescent evaluat doar în departamentul de primiri urgente și transferat în altă unitate medicală.
18. Am identificat o corelație inversă minoră cu un coeficient Pearson de -0,282 între durata spitalizării și mortalitate. Cu cât numărul de zile de internare crește, cu atât scade riscul de mortalitate, ceea ce ar putea să sugereze că cel mai mare risc de deces este imediat postexpunere iar o dată ce pacientul depășește o perioadă critică inițială, șansele de evoluție favorabilă cresc semnificativ.
19. Dintre cei 59 de pacienți la care există date asupra decontaminării intestinale, la 26 dintre aceștia, respectiv la 44,07%, s-a realizat lavaj gastric deși la doar 4 dintre ei manevra s-a efectuat în prima oră de la ingestie, conform protocolului. La celelalte 23 de cazuri nu s-a practicat nicio metodă de decontaminare gastrointestinală deoarece timpul de prezentare la spital s-a făcut dincolo de prima oră postingestie când raportul risc-beneficiu a contraindicate manevrele.
20. Intubație orotraheală și ventilație mecanică au necesitat 14 pacienți (22,58% din lot). Indicațiile acelor manevre au fost: depresie respiratorie marcată neresponsivă la oxigen, insuficiență cardiocirculatorie, alterarea stării de conștiență cu pierderea reflexelor de protecție a căilor aeriene și/sau convulsii refractare la terapia farmacologică.
21. Tratamentul suportiv inotrop cu amine vasopresoare s-a administrat în 10 dintre cele 62 de cazuri de intoxicații grave din lot (16,13%). Opt dintre cele 10 cazuri au constituit intoxicații plurimedicamentease și doar în 2 cazuri etiologia a fost reprezentată de un singur medicament, respectiv un agonist α 2-simpatomimetic și o benzodiazepină. Există o constatare interesantă la pacienții cu suport inotrop, jumătate dintre aceștia (n=5) având ca etiologie o combinație de medicament beta-blocant și blocant de canale de calciu.
22. Aproape jumătate dintre pacienții din lotul de studiu (n=30, 48,39%) au necesitat

monitorizare și tratament în ATI, argument în favoarea severității cazurilor de intoxicație acută gravă cu cardiotrope cu semne de șoc cardiogenic. Încă de la internare, 27 dintre cazuri au prezentat semne de gravitate sau anamneză ce evidențiază expunerea la agenți toxici cu potențial de evoluție severă, astfel încât aceștia au fost direcționați direct din Unitatea de Primiri Urgente în ATI. Trei dintre cazuri însă au fost internate inițial în Departamentul de Toxicologie și transferate ulterior în Terapie Intensivă deoarece starea lor s-a deteriorat progresiv în evoluție.

23. Durata medie a spitalizării în ATI a fost de 1,8 de zile, cu un număr cumulat al tuturor cazurilor de 54 de zile. Perioada cea mai lungă de admisie în ATI a fost înregistrată în cazul unui pacient în vârstă de 3 ani cu intoxicație acută accidentală cu carbamazepină, care în a șasea zi de la internare a prezentat stop cardio-respirator ireversibil la manevrele de resuscitare.
24. La analiza lotului studiat în funcție de gradul de severitate calculat prin aplicarea scalei standardizate PSS, am constatat că majoritatea cazurilor investigate (n=37) au fost forme severe (PSS=3), un procent de 59,68% din lot. 18 cazuri au fost forme moderate (29,03%) în timp ce 7 pacienți au decedat fiind astfel încadrați la PSS=4.
25. În urma analizei mortalității am înregistrat 7 decese, reprezentând un procent de 11 % din lot. Toate cele 7 decese s-au produs prin ingestia toxicului, două în urma ingestiei de medicamente și restul datorate expunerii la toxice nemedicamentoase respective pesticide: un caz cu erbicid, un caz cu insecticid carbamat – Furan și 3 cazuri cu insecticid organofosforat – Diazinon.
26. Distribuția pesticidelor în rândul deceselor a fost omogenă pentru majoritatea parametrilor epidemiologici evaluați, fără să fie identificată o predominantă pentru sex, vârstă, mediu de proveniență sau intenție. Nu am identificat o legătură statistic semnificativă între expunerea la pesticide și deces, concluzie formulată în urma rulării unui test chi-patrat. Un argument în acest sens este faptul că dintre cele 9 cazuri din lot expuse la pesticide 5 au decedat în timp ce alți 4 au supraviețuit.
27. Toți pacienții decedați au fost monitorizați și tratați în ATI, doi dintre aceștia fiind transferați ulterior după ce inițial fuseseră internați în Toxicologie unde starea lor s-a degradat. De asemenea, toți cei 7 pacienți au fost intubați oro-traheal și ventilați mecanic. Perioada cea mai lungă de spitalizare în Terapie Intensivă, 6 zile, s-a înregistrat în cazul intoxicației acute cu carbamazepină, pacienta fiind de asemenea IOT-VM încă din UPU Grigore Alexandrescu unde a prezentat stop cardio-respirator. Majoritatea deceselor, 5 din 7 cazuri, s-au produs în 1-2 zile de la internare, sugestie a toxicității deosebite a agenților

etiologici.

28. Am construit un model de regresie liniară care folosește 10 variabile independente pentru a prezice valoarea scorului PSS încă de la internare. Modelul dezvoltat a stat la baza unei analize multicriteriale (AMC) care poate fi aplicată cu ușurință în camera de gardă pentru orice pacient intoxicat cu substanțe cardiotoxe, deoarece folosește doar 5 variabile și un șablon de calcul pentru estimarea scorului PSS. Pentru că AMC este derivată din modelul de regresie, acuratețea ei este de maxim 75%, ea reprezentând un compromis între complexitatea modelului de regresie și acuratețe.

Capitolul 9. ORIGINALITATEA TEZEI

Această teză de doctorat și-a propus și a realizat un studiu elaborat al intoxicațiilor acute cu substanțe cardiotoxe complicate cu șoc cardiogenic în populația pediatrică, derulând o analiză amănunțită și extinsă sub aspect epidemiologic, al criteriilor de diagnostic identificate și al măsurilor terapeutice aplicate.

Prima parte a tezei prezintă rezultatele unui studiu bibliografic extins în urma căruia am remarcat un deficit de lucrări științifice care să abordeze această patologie în populația pediatrică, materialele identificate fiind adesea limitate la raportări de cazuri clinice sau mici serii de cazuri în timp ce protocoalele de tratament sunt bazate mai degrabă pe consensuri ale experților toxicologi decât pe medicina bazată pe dovezi.

Astfel, datorită incidenței scăzute a intoxicațiilor grave complicate cu șoc cardiogenic în rândul copiilor, posibilitatea de a efectua un studiu randomizat controlat pentru a demonstra eficiența acestor protocoale este dificil de implementat. Rezultatele studiului personal vin însă să întărească concluziile deja existente în literatură.

Partea personală a tezei a efectuat un studiu descriptiv al unui lot de 62 de pacienți diagnosticați cu intoxicație acută cu substanțe cardiotoxe care au asociat semne de șoc cardiogenic, recrutați din rândul cazurilor internate pe secția de Toxicologie – Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii “Grigore Alexandrescu” București. În analiza cazurilor se remarcă diversitatea parametrilor înregistrați ceea ce a dat posibilitatea studierii amănunțite a caracteristicilor epidemiologice, clinice și paraclinice. Rezultatele astfel obținute permit identificarea unor corelații legate de evoluție, severitatea și prognosticul pacienților.

În cea de-a doua parte a cercetării personale mi-am pus problema posibilității prezicerii evoluției unui pacient încă din camera de gardă pe baza trăsăturilor identificate după examinarea acestuia. Metodele clasice existente care fac acest tip de evaluare sunt bazate pe scorul PSS care este însă o unealtă de evaluare retroactivă a severității cazului. Am elaborat

astfel un model de regresie liniara care folosește 10 variabile independente pentru a preziona valoarea scorului PSS încă de la internare. Modelul dezvoltat are un grad ridicat de complexitate care îl face dificil de aplicat în camera de gardă, unde timpul de intervenție este critic. Pentru aceasta pornind de la regresia liniara validata s-a realizat o analiză multicriteriala (AMC) care poate să fie aplicată cu ușurință pentru orice pacient intoxicat cu substanțe cardiotope, deoarece folosește doar 5 variabile și un șablon de calcul pentru estimarea scorului PSS. Pentru că AMC este derivată din modelul de regresie, acuratețea ei este de maxim 75%, ea reprezentând un compromis între complexitatea modelului de regresie și acuratețe.

Teza cuprinde de asemenea prezentarea în extenso a trei cazuri de intoxicație acută plurimedicațională cu beta-blocante și blocante de canale de calciu. Analiza comparativă a cazurilor atrage atenția asupra aspectelor evolutive diferite ce pot să derive din aceeași etiologie, acesta fiind un argument solid pentru urmărirea minuțioasă și promptitudinea intervenției în acest tip de cazuri.

În finalul tezei sunt prezentate în detaliu și trei modele de algoritm de abordare terapeutică a intoxicațiilor cu betablocante, blocante ale canalelor de calciu și agenților toxici cu efect stabilizator de membrană, care vor fi utile în practica pediatrică toxicologică.

Prin rezultatele expuse, această teză de doctorat reprezintă o premieră pentru țara noastră prin diversitatea parametrilor analizați, fiind publicate în contextul unui deficit de studii științifice care să vizeze țintit populația pediatrică. Elementul de noutate pe care îl propune este reprezentat de modelul de regresie pe care l-am dezvoltat pentru a preziona valoarea scorului de severitate PSS imediat după evaluarea pacientului în departamentul de urgență. Valoare practică deosebită au propunerile algoritmilor de abordare în urgență a cazurilor de expuneri la toxice cu potențial evolutiv sever în scopul eficientizării abordării terapeutice și diagnostice

Bibliografie

1. Arikan AA, Citak A. Pediatric shock. *Signa vitae: journal for intensive care and emergency medicine*. 2008;3(1):13–23.
2. Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, et al. *Poisoning & drug overdose*. Vol. 13. Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2007.
3. Hasdai D. Cardiogenic shock. In: *Cardiogenic Shock*. Springer; 2002. p. 3–6.
4. Erickson TB, Thompson TM, Lu JJ. The approach to the patient with an unknown overdose. *Emergency medicine clinics of North America*. 2007;25(2):249–81.
5. Behrman RE, Vaughan III VC, others. *Nelson textbook of pediatrics*. WB Saunders company; 1983.
6. Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, et al. *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Springer; 2017.
7. Smith KA, Bigham MT. Cardiogenic shock. *The Open Pediatric Medicine Journal*. 2013;7(1).

8. Turnipseed SD, Richards JR, Kirk JD, Diercks DB, Amsterdam EA. Frequency of acute coronary syndrome in patients presenting to the emergency department with chest pain after methamphetamine use. *The Journal of emergency medicine*. 2003;24(4):369–73.
9. Prosser JM, Smith SW, Rhim ES, Olsen D, Nelson LS, Hoffman RS. Inaccuracy of ECG interpretations reported to the poison center. *Annals of emergency medicine*. 2011;57(2):122–7.
10. McLean AS, Huang SJ, Kot M, Rajamani A, Hoyling L. Comparison of cardiac output measurements in critically ill patients: FloTrac/Vigileo vs transthoracic Doppler echocardiography. *Anaesthesia and intensive care*. 2011;39(4):590–8.
11. Stonelake PA, Bodenham AR. The carina as a radiological landmark for central venous catheter tip position. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;96(3):335–40.
12. Wolk BJ, Ganetsky M, Babu KM. Toxicity of energy drinks. *Current opinion in pediatrics*. 2012;24(2):243–51.
13. Brissaud O, Botte A, Cambonie G, Dauger S, de Saint Blanquat L, Durand P, et al. Experts' recommendations for the management of cardiogenic shock in children. *Annals of intensive care*. 2016;6(1):14.
14. Herget-Rosenthal S, Saner F, Chawla LS. Approach to hemodynamic shock and vasopressors. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(2):546–53.
15. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(8):588–95.
16. McKiernan CA, Lieberman MD. Circulatory shock in children. *Pediatrics in Review*. 2005;26(12):451.
17. VIVISENCO CI, ULMEANU CE. Diagnostic and Therapeutic Approach in a Case of Severe Acute Baclofen Poisoning. *Modern Medicine*. 2019;26(2):86.
18. VIVISENCO CI, ULMEANU CE. Acute poisoning with cardiotropic agents in children--clinical and paraclinical features. *Romanian Journal of Medical Practice*. 2013;8(3).
19. Enache C-D, Tudorache SG, Vivisenco IC, Petran M, Ulmeanu A, Ulmeanu CE, et al. Predictive score of the necessity for inotropic vasopressor support in children with acute poisoning with cardiotoxic substances. In: *2019 E-Health and Bioengineering Conference (EHB)*. 2019. p. 1–4.
20. Sinha R, Nadel S. Understanding shock. *Paediatrics and Child Health*. 2013;23(5):187–93.
29. Causes E, Causes E. Part 10.1: Life-Threatening Electrolyte Abnormalities. *Circulation*. 2005;
30. Camidge R, Bateman DN. Self-poisoning in the UK: epidemiology and toxidromes. *Clinical medicine*. 2003;3(2):111.
39. Vandenberghe JF, Scheldewaert RG, Rijckaert DL, Clement DL, Colardyn FA. Comparison between ultrasonic and thermodilution cardiac output measurements in intensive care patients. *Critical care medicine*. 1986;14(4):294–7.
40. Centers TA. Baclofen Pump Complications.
41. Ryan TD, Kindel SJ, O'Connor MJ. Heart Failure in the Neonate. In: *Heart Failure in the Child and Young Adult*. Elsevier; 2018. p. 383–97.
47. Gkisioti S, Mentzelopoulos SD. Vasogenic shock physiology. *Open access emergency medicine: OAEM*. 2011;3:1.
50. Mégarbane B. Toxidrome-based approach to common poisonings. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology*. 2014;3(1):2–12.
69. Pearigen PD, Benowitz NL. Poisoning due to calcium antagonists. *Drug Safety*. 1991;6(6):408–30.
93. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert opinion on drug safety*. 2008;7(2):181–94.

96. Mégarbane B. Intoxications par les stabilisants de membrane. In: Intoxications aiguës. Springer; 2013. p. 97–115.
103. Isik T, Tanboga IH, Güvenç TS, Uyarel H, Varol E. ST-elevation myocardial infarction after acute carbon monoxide poisoning/Akut karbon monoksit zehirlenmesi sonrası ST-yükselmeli miyokart enfarktüsü/Author's Reply. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD*. 2012;12(3):278.
110. Kose A, Gunay N, Yildirim C, Tarakcioglu M, Sari I, Demiryurek AT. Cardiac damage in acute organophosphate poisoning in rats: Effects of atropine and pralidoxime☆. *The American journal of emergency medicine*. 2009;27(2):169–75.
119. Dhaneshwar S, Jain A, Tewari K. Design and Applications of Bioprecursors: A Retrometabolic Approach. *Current drug metabolism*. 2014;15(3):291–325.
136. Abdou HM, el Mazoudy RH. Oxidative damage, hyperlipidemia and histological alterations of cardiac and skeletal muscles induced by different doses of diazinon in female rats. *Journal of hazardous materials*. 2010;182(1–3):273–8.
137. Sharma J, de Castro C, Chatterjee P, Pinto R. Acute myocardial infarction induced by concurrent use of adderall and alcohol in an adolescent. *Pediatric emergency care*. 2013;29(1):84–8.
145. Stanca S, Petran M, Ulmeanu C, Nițescu V. TOXIC COMA IN CHILDREN--ETIOLOGY AND CLINICAL DIAGNOSIS. *Therapeutics, Pharmacology & Clinical Toxicology*. 2011;15(1).

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Articole publicate în reviste de specialitate și indexate BDI

ENACHE, C. D., VIVISENCO, C. I., BOGHIȚOIU, D. A., PETRAN, M. E., NIȚESCU, V. G., ULMEANU, C. E., ... & STANCA, S. (2021). The assessment of the time-lapse between toxic exposure and examination in the Toxicology Department in pediatric severe acute poisoning. *Romanian Journal of medical Practice*, 16(4), 79, https://www.researchgate.net/profile/Vlad-Dima/publication/354721023_The_assessment_of_the_time-lapse_between_toxic_exposure_and_examination_in_the_Toxicology_Department_in_pediatric_severe_acute_poisoning/links/619238cd3068c54fa5e8dc66/The-assessment-of

Enache, C. D., Petran, M. E., Stanca, S., Gabriela, N. V., Ulmeanu, C. E., Bohiltea, R. E., & Vivisenco, C. I. (2021). Epidemiology of acute pediatric poisonings complicated by cardiogenic shock—a 6-year study in a clinical toxicology unit. *Romanian Journal of Pediatrics*, 70(4), 250, https://rjp.com.ro/articles/2021.4/RJP_2021_4_Art-10.pdf

Lucrări prezentate la Conferința E-Health and Bioengineering Conference (EHB) și indexate ISI Proceedings

Enache, C. D., Tudorache, S. G., Vivisenco, I. C., Petran, M., Ulmeanu, A., Ulmeanu, C. E., ... & Petroiu-Andruseac, G. (2019, November). Predictive score of the necessity for inotropic vasopressor support in children with acute poisoning with cardiotoxic substances. In *2019 E-Health and*

Bioengineering Conference (EHB) (pp. 1-4). IEEE, WOS:000558648300181,
<https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8970051>

Seritan, G. C., Adochiei, F. C., Enache, B. A., Petroiu-Andruseac, G., **Enache, C. D.**, Dascalu, D. A., ... & Ulmeanu, A. (2019, November). Guidelines for Small Size Samples Biostatistics in Current Medical Practice. *In 2019 E-Health and Bioengineering Conference (EHB)* (pp. 1-4). IEEE, WOS:000558648300215,
<https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8970086>

Dascalu, D. A., Petran, M., Stanca, S., Ulmeanu, A., **Enache, C. D.**, Ulmeanu, C. E., ... & Larco, M. C. (2019, November). Epidemiology and Treatment in Metformin Poisoning in Children and Adolescents: a Five-Year Study in a Paediatric Poison Centre. *In 2019 E-Health and Bioengineering Conference (EHB)* (pp. 1-4). IEEE. WOS:000558648300219,
<https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8970091>

Enache, C. D., Tudorache, S. G., Ulmeanu, C. E., Voiculescu, D. I., Becheanu, C. A., & Florea, A. D. (2020, October). Development of a Wearable Device for Monitoring People with Heart Problems. *In 2020 International Conference on e-Health and Bioengineering (EHB)* (pp. 1-4). IEEE. WOS:000646194100020,
<https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9280104>

Lucrări prezentate la manifestări științifice

- Poster prezentat în cadrul Conferinței Naționale de Pediatrie - București 2019:

TWO CASES OF FATAL POISONING DUE TO CARDIOTOXIC AGENTS

Authors: PhDs. MD. Enache Cristina Daniela, As. PhD. MD. Vivisenco Iolanda Cristina, Prof. PhD. MD. Ulmeanu Coriolan Emil - Department of Toxicology, Emergency Hospital for Children “Grigore Alexandrescu”, Bucharest, Romania

Contracte de cercetare

Cercetător doctorand în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/187/1.5/S/156069

- Poster prezentat în cadrul Conferinței “From Science to Guidance and Practice” - București 2015:

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ACUTE POISONING WITH CARDIOTOXIC DRUGS IN CHILDREN

Authors: Tipluica Cristina Daniela, Vivisenco Iolanda Cristina, Ulmeanu Coriolan Emil - Emergency Hospital for Children “Grigore Alexandrescu”, Bucharest