

# Monitorizarea saturației tisulare cerebrale la prematurul anemic

Mihaela Demetrian, Andreea Avramescu, Vlad Dima, Roxana Iliescu

Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Filantropia”, București, România

## REZUMAT

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

**Material și metodă.** Studiu prospectiv, observațional ce s-a derulat în perioada iulie 2017 – martie 2018 într-un centru terțiar de terapie intensivă. A înrolat 44 de prematuri cu greutatea  $\leq 1.250$  g și vârstă gestațională  $\leq 30$  săptămâni, care au fost randomizați în funcție de transfuzia de CE în grup transfuzat ( $n = 29$ ) și grup netransfuzat ( $n = 15$ ). Prematurii care au necesitat transfuzie au fost monitorizați 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 la o vârstă postnatală și în condiții clinice asemănătoare grupului transfuzat.

**Rezultate.** Valorile oximetriei cerebrale și sistemice au avut valori comparabile la cele cele două grupuri atunci când s-au comparat rezultatele dinaintea transfuziei. Legat de efectul transfuzional se observă o creștere semnificativă a oxigenării tisulare cerebrale ( $CrSO_2$ ) chiar în timpul transfuziei, efect ce se menține timp de 24 de ore: medie  $CrSO_2$   $80 \pm 2$ ,  $p$  value 0,019. 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  $0,22 \pm 0,05$  vs  $0,15 \pm 0,02$  –  $p$  value  $< 0,013$ .

**Concluzii.** Transfuzia de CE la prematurii cu greutate foarte mică stabili clinic are ca rezultat creșterea tranzitorie a  $CrSO_2$  și scăderea tranzitorie a FTOE. Putem folosi fracția de eliberare a oxigenului tisular - FTOE - ca indicator al nevoii de transfuzie alături de valoarea hematocritului și semnele clinice.

**Cuvinte cheie:** anemia prematurului, transfuzie CE, saturație tisulară cerebrală ( $CrSO_2$ ), fracție de eliberare a oxigenului tisular (FTOE)

## INTRODUCERE

În ultimii ani, măsurarea oxigenării regionale tisulare ( $rSO_2$ ) 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  $CrSO_2$  ca biomarker pentru necesitatea transfuziei cu concentrat eritrocitar, precum și răspunsul oxigenării cerebrale după transfuzie (1-3). O îmbunătățire a  $CrSO_2$  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 pretransfuzie cu  $CrSO_2$ , sugerând că nivelul hematocritului este un predictor slab al oxigenării țesutu-

rilor. S-a arătat că atât saturația regională cerebrală, cât și cea periferică a oxigenului ( $CrSO_2$ ,  $prSO_2$ ) scad atunci când capacitatea de transport a oxigenului este compromisă și cresc în timpul transfuziei sanguine (4). 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 (5,6). O îmbunătățire semnificativă a  $CrSO_2$ ,  $prSO_2$ , perfuziei și simptomelor anemiei a fost descrisă după transfuzie la prematurii cu saturație cerebrală -  $CrSO_2 < 55\%$  în comparație cu prematurii cu  $CrSO_2 > 55\%$  (7-9). În acest studiu, am investigat dacă măsurătorile NIRS înainte și după transfuziile cu CE pot răspunde la întrebarea: a reprezentat transfuzia un beneficiu? Pot fi măsurătorile derivate din NIRS utile în identificarea unor criterii mai

Corresponding author:

Dr. Mihaela Demetrian

E-mail: mdemetrian@yahoo.com

Article History:

Received: 14 August 2018

Accepted: 20 August 2018

obiective pentru ghidurile de transfuzie? Am emis ipoteza că măsurarea saturației cerebrale (CrSO<sub>2</sub>) cu ajutorul NIRS este posibil să selecteze prematurii care vor avea cel mai mare beneficiu clinic după transfuzia de CE. Monitorizarea CrSO<sub>2</sub> ar putea detecta semnele subclinice ale dezechilibrului dintre livrare-consum al O<sub>2</sub> (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.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Acest studiu prospectiv, observațional și non-intervențional s-a derulat într-un centru terțiar de terapie intensivă neonatală în intervalul iulie 2017 – martie 2018. Protocolul NIRS a presupus completarea unor date de monitorizare a prematurilor cu risc major de anemie și transfuzie de CE. Criteriile de includere au vizat prematurii cu VG ≤ 30 de săptămâni și cu greutate la naștere ≤ 1.250 g. Au fost excluși nou-născuții cu greutate la naștere < 500 g, anomalii congenitale/cromozomiale majore, scor Apgar < 3 la 5 minute, hemoragia intraventriculară gradele 3-4. Pacienții au fost înscrși 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 în plus 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 non-transfuzati au fost de asemenea monitorizati 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 saturației cerebrale, CrSO<sub>2</sub> a fost instituită utilizând oximetrul cerebral/somatic FORE SIGHT ELITE. În studiile pediatrice cu acest dispozitiv, precizia situsului ce-

rebral cu senzorul small a fost de  $-0,01 \pm 5,38\%$  și  $0,03 \pm 5,69\%$  pentru situsurile non-cerebrale (10). Variabilele absolute măsurate de NIRS în timpul monitorizării: *saturația regională cerebrală: CrSO<sub>2</sub> și fracția de extracție a oxigenului tisular cerebral: C-FTOE*. Intervalul normal de referință pentru CrSO<sub>2</sub> 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 CrSO<sub>2</sub> și vârsta gestațională ( $r$  1/4 0,77;  $P < 0,001$ ). Cel mai mare nivel de CrSO<sub>2</sub> și cel mai mic C-FTOE au fost găsite între 30 și 33 săptămâni; ulterior, CrSO<sub>2</sub> a scăzut progresiv, iar C-FTOE a crescut, atingând valoarea minimă la 38-39 săptămâni. În aceste studii CrSO<sub>2</sub> s-a corelat, de asemenea, semnificativ cu ritmul cardiac, rata respiratorie și valorile SaO<sub>2</sub> ( $r$  1/4 0,65;  $P < 0,001$ ) (11-13). În studiul nostru am fixat ca interval normal de referință la prematurul sub 32 de săptămâni și peste 7 zile valorile de  $71 \pm 7\%$  (14). 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 și acei subiecți cu canal arterial (PDA) semnificativ hemodinamic au fost tratați cu ibuprofen.

## Transfuziile de concentrat eritrocitar (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.

## Colectarea și analiza datelor

Informațiile demografice au fost extrase din diagramele pacientului concomitent cu măsurătorile NIRS. Rezultatele analizelor de laborator efectuate la fiecare 7 zile au fost incluse în monitorizare. Subiecții non-transfuzati au fost monitorizati NIRS timp de 12 ore, la aproximativ 35 zile postnatal, aceasta reprezentând mediana de vârstă postnatală la care s-a efectuat prima transfuzie la grupul transfuzat. S-au efectuat comparații între grupuri utilizând teste t Student și studiile Chi-squared pentru date nonparametrice;  $P < 0,05$  a fost utilizat pentru a desemna semnificația statistică pentru toate analizele. Pentru analiza rezultatelor oxigenării

cerebrale pre-, în timpul și posttransfuzie, s-au folosit testele Kruskal Wallis și Mann Whitney U test, pentru a calcula magnitudinea efectului transfuziilor asupra CrSO<sub>2</sub> și C-FTOE (effect size).

## REZULTATE

Pentru ancheta generală NIRS, inițial au existat 57 de nou-născuți eligibili între iulie 2017 și martie 2018, cu vârsta de gestație mai mare de 30 săptămâni și greutate la naștere între 500 g și 1.250 g, 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 > 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  $1,9 \pm 1,3$ . 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 ( $1.154 \pm 195/941 \pm 227$  g, patologie de sarcină mai redusă și o probabilitate mai redusă de intubare în sala de naștere comparativ cu subiecții transfuzati ( $p < 0,05$ ). Valorile hemoglobinei și hematocritului, asociate cu semnele clinice de anemie (59%, n = 17), au fost motivele principale ale terapiei transfuzionale cu concentrat eritrocitar. În grupul transfuzat prima transfuzie a fost efectuată în medie în a 35-a zi ( $35,8 \pm 18,3$ ; 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 ale indicilor eritrocitari.

### Rezultatele oxigenării regionale cerebrale (NIRS)

Valorile oximetriei cerebrale și sistemice au avut valori comparabile la 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 – Tabelul 1 (14). Nu s-au demonstrat modificări semnificative statistice în saturația cerebrală – CrSO<sub>2</sub> 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. Legat de efectul transfuziilor rezultatele au demonstrat o creștere semnificativă a oxigenării tisulare cerebrale (CrSO<sub>2</sub>) chiar în timpul celor 4 ore de monitorizare din timpul transfuziei,  $73 \pm 2$  vs  $75 \pm 6$ , efect ce se menține timp de 24 de ore post-transfuzional: medie CrSO<sub>2</sub> postT =  $80 \pm 2$ , p value 0,019. 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  $0,25 \pm 0,05$  vs  $0,15 \pm 0,02$  – p value 0,013 (Tabelul 2, Fig. 1 și 2). Nu s-au observat modificări semnificative ale indicelui de perfuzie tisulară și ale lactatului seric între cele două grupuri și pre/post-transfuzional.

**TABELUL 1.** Rezultatele monitorizării saturației cerebrale la cele două grupuri înainte de transfuzie

Variabile*	Transfuzati (n=29)	Netransfuzati (n=15)	P value
spO <sub>2</sub>	94±3	93±5	0.98
CrSO <sub>2</sub>	73±2.6	72±3.6	0.26
C-FTOE	0.25±0.05	0.23±0.02	0.83
Seric Lactat	1.28±0.2	1.2±0.1	0.61
Perfusion Index	1.2±0.3	1.3±0.5	0.5
pH (median±DS)	7.33±0.06	7.31±0.03	0.25

\*(median±DS) CrSO<sub>2</sub>= saturația regională cerebrală a oxigenului; C-FTOE = fracția de extracție a oxigenului tisular

## DISCUȚII

Transfuziile de CE administrate la prematurii cu greutate foarte mică la naștere stabili hemodinamic și respirator au crescut valorile saturației regionale cerebrale (CrSO<sub>2</sub>) și au redus fracția de extracție a

**TABELUL 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 <sub>2</sub> (%)	94±3/94,78	94±4/94,52	94±2/94,71	0,82
CrSO <sub>2</sub>	73±2/72,66	75±1,5/74,94	80±2/79,74	0,019
C-FTOE	0,25±0,05	0,19±0,04/0,21	0,15±0,02/0,15	0,013
Lactatul seric	1,28±0,2/0,23	-	1,4±0,3	0,5
Index de perfuzie sulară	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; CrSO<sub>2</sub>= oxigenare regională tisulară cerebrală; C-FTOE = fracția de extragere a oxigenului tisular cerebral. p<0.05 pentru toate saturațiile CrSO<sub>2</sub> și FTOE pre-post calculate\*\* (Kruskal Wallis Test)

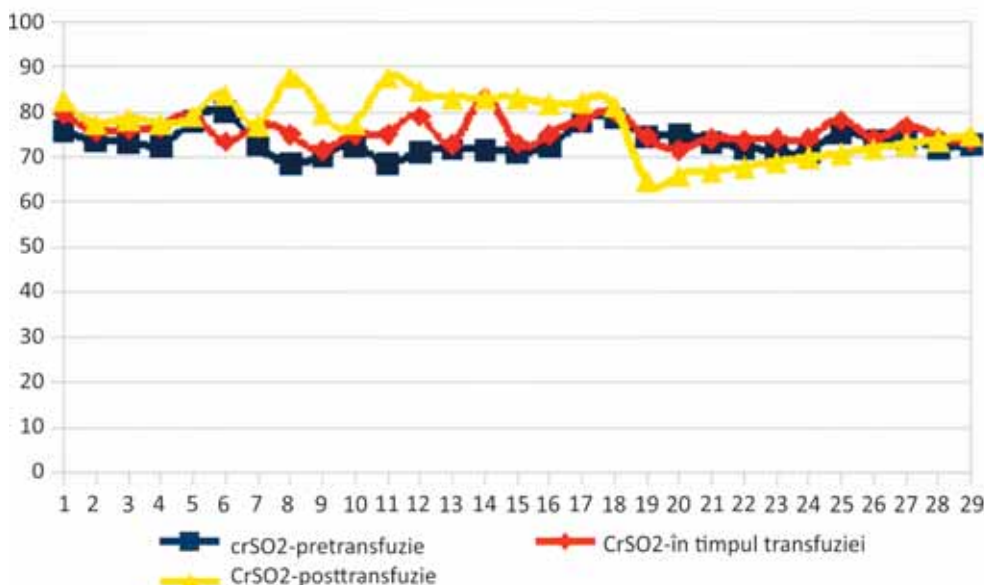


FIGURA 1. Efectul transfuziilor asupra oxigenării cerebrale (curbele CrSO<sub>2</sub>)

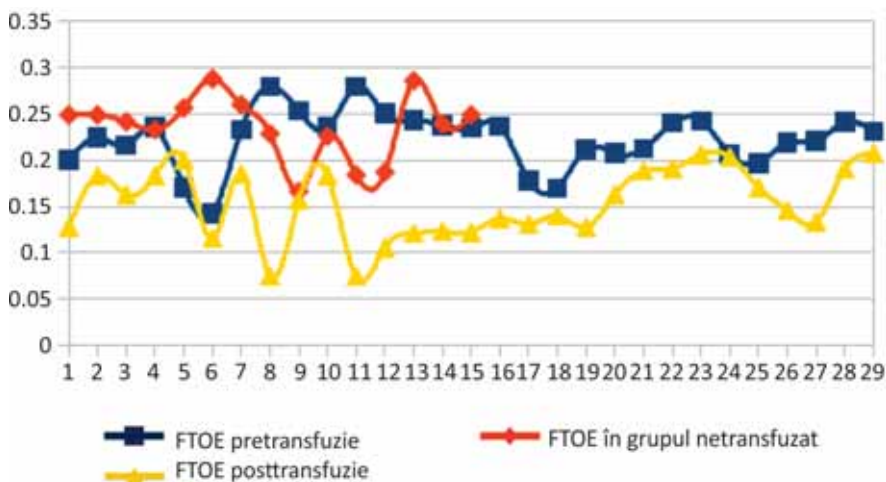


FIGURA 2. Curbele fracției de extracție a oxigenului tisular

oxigenului tisular cerebral (C-FTOE) așa cum era de așteptat în cazul prezenței anemiei (2,8,9). La subiecții transfuzați nu s-au observat modificări semnificative statistice ale măsurătorilor convenționale ale oxigenării cum ar fi saturația pulsatilă a oxigenului capilar (SpO<sub>2</sub>), indicele de perfuzie tisulară, lactatul (15,16). Deoarece hemoglobina este principalul determinant al furnizării de oxigen, aceste constatări susțin argumentul că, în condițiile în care eliberarea oxigenului poate deveni limitată (anemie), schimbările măsurabile în extracția oxigenului apar la nivel tisular înainte de apariția semnelor clinice reale (17) sugerând ca FTOE poate fi o măsurătoare mai sensibilă a modificărilor oxigenării. Într-un studiu prospectiv efectuat în anul 2002 care a încercat să utilizeze FTOE pentru identificarea nevoii de transfuzie (18), extracția de oxigen

a scăzut (adică s-a îmbunătățit) după transfuzia de CE pentru fiecare dintre indicațiile clinice utilizate. În studiul nostru nu am observat modificări ale metabolismului tisular (pH, acid lactic) la copiii anemici și nici modificări ale indicelui de perfuzie tisulară înainte sau după transfuzie. Concentrația lactatului seric a fost intens utilizată la prematuri ca un criteriu pentru transfuzia de concentrat eritrocitar în anemie și corelată puternic cu rezultatul transfuziei (19).

Deoarece am studiat efectele anemiei și ale efectelor transfuziei la prematuri stabili hemodinamic, efectele metabolice nu au fost observate datorită existenței unei capacități de rezervă suficiente pentru a satisface cererile metabolice. Trebuie notat faptul că concentrația serică a lactatului nu se corelează întotdeauna cu perfuzia tisulară. Ficatul este

principalul organ care metabolizează acidul lactic în exces produs la nivel tisular. Există tulburări tranzitorii ale metabolismului aminoacizilor la prematuri care pot da alte nivele de acid lactic independent de perfuzia tisulară (20).

O limitare a studiului nostru este că, deși am examinat un subgrup extrem de selectat, omogen de prematuri stabili, ar fi necesar un eșantion mai mare care să urmărească în paralel și alte situsuri de oxigenare tisulară (splahnică, renală), ce ar putea da mai multă încredere în relevanța clinică imediată a constatărilor noastre. Astfel, această analiză este utilă în primul rând pentru generarea ipotezei că utilizând fie FTOE, fie rSO<sub>2</sub> se pot stabili mai corect pragurile de transfuzie pe baza unei evaluări mai directe a oxigenării țesuturilor. În rezumat, acest studiu arată că o transfuzie de CE la prematurii cu greutate foarte mică stabili clinic are ca rezultat creșterea tranzitorie a CrSO<sub>2</sub> și scăderea tranzitorie a FTOE și nicio 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 O<sub>2</sub> la prematurii anemici.

## CONCLUZII

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 și asocierea de semne clinice de anemie au demonstrat că transfuzia a fost bine aleasă ca modalitate de terapie.

Pentru ca măsurătorile derivate din NIRS să poată fi incluse în ghidurile de transfuzie sunt necesare mai multe studii eventual multicentrice pentru a stabili valorile limită ale FTOE peste care se indică transfuzia la cei cu anemie simptomatică.

*Conflict of interest:* none declared  
*Financial support:* none declared