

FACTORII CE AFECTEAZĂ PIERDEREA SANGUINĂ ANORMALĂ ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ PEDIATRICĂ: (Studiu retrospectiv)

Veaceslav Savan – doctorand,

Catedra Anestezilogie și Reanimatologie "Valeriu Ghereg", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova*

GSM: +373 68096677, E-mail: savan_veaceslav@yahoo.fr

Rezumat

Introducere: Hemoragia și transfuzia de produse sanguine crește morbi-mortalitatea și costurile după intervenția chirurgicală cardiacă. Tromboelastometria rotațională (Rotem) reprezintă o analiză rapidă vâscoelastică a cheagului în sângele integru. Acest test a fost utilizat pentru a ghida terapia hemostatică la pacienții ce sângerează. Cu toate acestea, valoarea predictivă a Rotem la pacienții cu sângerare postoperatorie în chirurgia cardiacă pediatrică rămâne neclară. Acest studiu s-a propus de a evalua capacitatea Rotem pentru a prezice hemoragia postoperatorie la copiii supuși unei intervenții chirurgicale cardiace. Al doilea scop a fost de a determina factorii fiziologici și chirurgicali, care afectează pierderea de sânge în chirurgia cardiacă pediatrică. **Material și metode:** În această analiză retrospectivă, am inclus 182 de pacienți programați pentru chirurgie cardiacă congenitală cu circulație extrapulmonară (CEC), în perioada septembrie 2010 și ianuarie 2012. Criteriile de excludere au fost: coagulopatia congenitală și dobândită, insuficiența hepatică și/sau renală, procedurile de urgență vitală, martorii lui Iahova. Probele de sânge au fost extrase din linia arterială la 10 minute după sevrarea de CEC și neutralizarea heparinei cu protamină. Definiția hemoragiei semnificative utilizată în studiu a fost o pierdere de sânge care depășește 10% din volumul sanguin total în primele 6 ore postoperatorii. Variabile au fost comparate între grupul „sângerare” și „non-sângerare”, folosind testul Student-t sau testul Mann-Whitney U în funcție de distribuția lor. Analize univariate și multivariate de regresie logistică au fost efectuate pentru a identifica variabilele, care au fost asociate în mod independent cu sângerea anormală. Un $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă. **Rezultate:** Conform definiției de sângerare semnificativă, 44 de pacienți au fost incluși în grupul sângerare și 138 în grupul de non-sângerare. Ca urmare a regresiei logistice univariate și multivariate, greutatea preoperatorie, boala cardiacă cianotică, durata de închidere a plăgii postoperatorii și MCF din testul FIBTEM au fost variabilele independente asociate cu pierderi de sânge în chirurgia cardiacă pediatrică. **Discuții și concluzii:** Această analiză retrospectivă arată că printre variabile oferite de ROTEM, MCF FIBTEM a fost singurul predictor al hemoragiei postoperatorii cu o specificitate bună, dar o sensibilitate slabă în această populație. În cadrul studiului nostru, majoritatea parametrilor ROTEM nu par să prezică hemoragia. De asemenea, greutatea preoperatorie, patologia cardiacă cianotică și durata de închidere a plăgii operatorii sunt factorii care influențează în mod independent pierderea de sânge postoperatorie. Ca consecință, ROTEM® ar putea fi folosit doar în caz de sângeri anormale pentru a ghida terapia hemostatică și factorii de risc perioperatorie ar putea să fie considerate ca variabile importante în construcția unui model predictiv multivariat pentru hemoragie postoperatorie în chirurgia cardiacă pediatrică.

Cuvinte-cheie: chirurgie cardiacă pediatrică, sângerare, coagulopatie, tromboelastometria rotațională

Summary. Factors affecting blood loss in pediatric cardiac surgery: retrospective study

Chair of Anaesthesia and Intensive Care "Valeriu Ghereg", State Medical and Pharmaceutical University "Nicolae

Testemiţanu” from Republic of Moldova. Introduction: Excessive bleeding and blood products transfusion increase morbi-mortality and cost after cardiac surgery. Rotational thromboelastometry (ROTEM®) represents a rapid viscoelastic analysis of clot firmness in whole blood. This test has been used to guide haemostatic therapy in bleeding patients. However, the predictive value of ROTEM® in postoperative bleeding patients in paediatric cardiac surgery remains unclear. This study aimed to evaluate the ability of ROTEM® parameters to predict postoperative bleeding in children undergoing cardiac surgery. Second outcome was to determine physiological and surgical factors which affect blood loss in pediatric cardiac surgery. Material and methods: In this retrospective analysis, we included 182 patients scheduled for congenital heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) between September 2010 and January 2012. Exclusion criteria were: acquired or congenital coagulopathy, liver disease and/or kidney failure, emergency procedures for life-threatening condition, Jehovah's witnesses. Blood samples were drawn from the arterial line 10 minutes after weaning of CPB and heparin antagonization with protamine. Previous reports defined significant bleeding as a blood loss that exceeds 10% of total blood volume within the first 6 postoperative hours. Variables were compared between bleeders and non-bleeders using Student-t test or Mann-Whitney U test according to their distribution. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify variables that were independently associated with bleeding. A $p < 0,05$ was considered significant. Results: According to bleeding definition, 44 patients were included into the “bleeders” group and 138 into the “non-bleeders” group. As result of univariate and multivariate logistic regression, the preoperative weight, the cyanotic cardiac disease, the duration of wound close and MCF on FIBTEM test was the variables independently associated with blood loss in pediatric cardiac surgery. Discussion and conclusions: This retrospective analysis shows that among variables offered by the ROTEM®, MCF FIBTEM was the only predictor of postoperative bleeding with a good specificity, but a poor sensitivity in this pediatric cardiac population. In the context of our study, most ROTEM® parameters did not seem to predict bleeding. Also, preoperative weight, cyanotic cardiac disease and duration of wound close are the factors which independently influence postoperative blood loss. As a consequence, ROTEM® might be only used in case of abnormal bleeding to guide haemostatic therapy and perioperative risk factors might to be considered as important variables in construction of a multivariate predictive model for postoperative bleeding in pediatric cardiac surgery.

Key words: pediatric cardiac surgery, bleeding, coagulopathy, rotational thromboelastometry

Резюме. Факторы, влияющие на ненормальную кровопотерю в детской кардиохирургии: ретроспективное исследование

Введение: Кровотечение и переливание крови и ее компонентов повышает затраты и уровень смертности после перенесенных операций в кардиохирургии. Ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) является экспресс анализом эластичности и вязкости сгустка цельной крови. Данный тест был использован с целью менеджмента гемостаза для пациентов с повышенным кровотечением. Тем не менее, прогностическая ценность ROTEM в послеоперационного кровотечения у пациентов в педиатрической кардиохирургии остается недостаточно ясной. Данная работа проведена, с целью изучения способности ROTEM прогнозировать послеоперационное кровотечение у детей, перенесших операцию на сердце. Второй целью данной работы было определение физиологических и хирургических факторов, которые влияют на кровопотери в детской кардиохирургии. Материалы и методы: В данном ретроспективном анализе были включены 182 пациента, оперированные в плановом порядке по поводу врожденных пороков сердца, используя искусственное кровообращение (ИК). Работа проводилась с сентября 2010 по январь 2012 года. Критериями для исключения пациентов послужили: врожденная или приобретенная коагулопатия, почечная и/или печеночная недостаточность, свидетели Иеговы, витальные операции. Забор крови проводился из артериальной крови, через 10 минут после вывода из ИК и нейтрализации гепарина протамином. В данной работе критерием «существенное кровотечение» была принята кровопотеря более 10% из общего объема крови в течение 6 часов после операции. Переменные сравнивались между группой «кровотечение» и «отсутствие-кровотечения», используя тест Т-студент или U-тест Манна-Уитни, в зависимости от их распределения. Для определения переменных, которые были ассоциированы независимо от аномального кровотечения, были использованы одномерные и многомерные анализы логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты: Согласно определению значительного кровотечения, 44 пациента, были включены в группу «кровотечение» и 138 в группу «отсутствия кровотечения». В результате одномерных и многомерных анализов логистической регрессии, масса тела, цианозные врожденные пороки, длительность закрытия разреза и MCF из теста FIBTEM, были определены как переменные, ассоциированные с кровопотерей в детской кардиохирургии. Обсуждение и выводы: Данный ретроспективный анализ показывает, что среди полученных переменных, предлагаемых ROTEM, MCF FIBTEM был единственным, который предсказал послеоперационное кровотечение, имея хорошую специфичность, но слабую чувствительность в данной группе населения. По данным нашего исследования большинство параметров ROTEM не в состоянии предсказать кровотечение. А также масса тела, тип врожденных пороков и длительность закрытия разреза, являются независимыми факторами, влияющими на послеоперационную кровопотерю. В следствии ROTEM мог бы быть использован только в случае аномальных кровотечений, с целью менеджмента гемостатической терапии и наличии периоперационных факторов риска, эти критерии могли бы послужить переменными для создания модели с множественными переменными для предсказания кровотечения в детской кардиохирургии.

Ключевые слова: детская кардиохирургия, кровопотеря, коагулопатия, ротационная тромбоэластометрия

Introducere

În Republica Moldova, chirurgia cardiacă este în dezvoltare continuă. În pofida ameliorării tehnicii chirurgicale în acest domeniu, implementarea strategiilor moderne în gestionarea anesteziei în chirurgia cardiacă pediatrică rămâne o necesitate importantă.

Hemoragia perioperatorie în această populație particulară reprezintă una dintre cele mai importante complicații. Incidența sângerării anormale după chirurgia cardiacă pe cord deschis la copii este descrisă în literatură de a fi până la 40% [1, 2].

Etiologia acesteia este diversă și complexă, fiind cauzată fie de coagulopatie, fie de origine chirurgicală. Evaluarea sistemului de hemostază pentru stabilirea originii sângerării perioperatorii prezintă un moment crucial. Determinarea rapidă și la momentul potrivit al cauzei sângerării ("medicală" sau "chirurgicală") ar permite de a lua o atitudine corectă și eficace în gestionarea hemostazei.

Actualmente, în Republica Moldova determinarea coagulopatiei postoperatorii rămâne de a fi bazată pe testele de coagulare standarde (timpul tromboplastinei parțial activate (TTPA), timpul protrombinic (TP), nivelul fibrinogenului în plasmă și numărul de trombocite) și evaluarea clinică, iar tratamentul hemostatic fiind unul empiric, bazat pe experiența fiecărui medic în parte.

Coagulopatia în contextul chirurgiei cardiace este una multifactorială, mai complexă în populația pediatrică și asociată cu o evoluție mai gravă, în comparație cu cea la adulți [3, 4, 5, 6]. Pe de altă parte, deși este studiată în amănunte fiziopatologia coagulopatiei în urma chirurgiei cardiace cu circulație extracorporală (CEC) [6], nu sunt date suficiente care ar putea prezice această complicație în populația pediatrică și cea adultă.

Monitoringul țintit al sistemului de hemostază este utilizat tot mai frecvent în cadrul acestui tip de intervenție. Unele studii au fost publicate la adulți [7], însă doar unele au utilizat ROTEM® ca dispozitiv de analiză al sistemului de hemostază în chirurgia cardiacă pediatrică [8]. Despre predictibilitatea ROTEM® s-a discutat mult, dar totuși rămâne o problemă nerezolvată, în special, în chirurgia cardiacă pediatrică.

Scopul primar al acestui studiu a fost de a evalua capacitatea ROTEM® de a prezice hemoragia postoperatorie în chirurgia cardiacă pediatrică. Scopul secundar a fost de a determina factorii fiziologici și chirurgicali, care ar avea un impact asupra pierderii anormale de sânge după intervenție pe cord deschis la copii.

Material și metode

În acest studiu s-a realizat o analiză retrospectivă

vă ale datelor colectate din baza de date ale departamentului de anestezie din cadrul Spitalului Universitar pentru Copii Regina Fabiola (Queen Fabiola Children's Hospital, Brussels, Belgium). Protocolul studiului a fost aprobat de către Comitetul de Etică de pe lângă Spitalul Universitar pentru Copii Regina Fabiola (CEH n° 06/12) și de pe lângă Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (19.03.2012). Ambele comitete de etică au abrogat necesitatea consimțământului informat din motivul naturii retrospective a protocolului.

În studiu au fost incluși pacienții cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani, care au suportat chirurgie cardiacă cu circulație extracorporală în perioada Septembrie 2010 și Ianuarie 2012. Ca criterii de non-includere au servit: coagulopatia congenitală și/sau dobândită preoperatorie [definită ca numărul trombocitelor < 100 000/m³, TTPA > 45 secunde, TP < 70%, fibrinogen < 100 mg/dl], insuficiență hepatică (aspartat aminotransferază și alanin aminotransferază > dublu de la referința normală), și/sau insuficiența renală (nivelul creatininei > 150 μg/l și/sau hemodializă), procedurile de urgență vitală și martorii lui Iahova.

Monitoringul standard în timpul intervenției chirurgicale a inclus electrocardiograma în cinci derivații, pulsoximetria, presiunea arterială neinvazivă, presiunea arterială și venoasă invazivă, temperatura rectală. Anestezia intravenoasă a fost bazată pe midazolam, sufentanil și rocuronium. În cazul copiilor cu fiziologia unui singur ventricul, care au suportat doar o conexiune cavopulmonară, s-a utilizat propofol, remifentanil și atracurium, cu scopul de a efectua o extubare rapidă. Toți copiii au primit metilprednizolon 30 mg/kg și cefazolin 25 mg/kg după inducția în anestezie. Acidul tranexamic a fost utilizat ca agent antifibrinolitic. Acesta s-a administrat sistematic conform schemei: bolus 10 mg/kg după inducție, urmat de o infuzie continuă de 10 mg/kg/h. Al doilea bolus de 10 mg/kg a fost administrat în soluția de amorsare a CEC.

Înainte de canularea aortică, s-a administrat heparină 400 UI/kg pentru a atinge un Activated Clotting Time (ACT, ACTII monitor, Medtronic BV, Kerkraade, The Netherlands) > 480 secunde. Nivelul de anticoagulare a fost verificat în mod sistematic în cursul CEC utilizând ACTII. Un bolus adițional de heparină (100 UI/kg) a fost administrat pentru a menține un ACT > 480 secunde. La sfârșitul CEC, după prima hemostază chirurgicală și acordul chirurgului, heparina a fost neutralizată cu protamină. A fost utilizată o schemă standardizată, în care doza protaminei corespundea jumătății din cantitatea totală de heparină utilizată în timpul CEC. Neutralizarea heparinei a fost controlată cu ACTII, comparând ACT măsurat în

„cartridge” cu şi fără heparinază (Medtronic BV). În cazul antagonizării neadecvate a heparinei cu protamină, o doză suplimentară de protamină (100 UI/kg) a fost administrată. Neutralizarea neadecvată a heparinei cu protamină a fost definită ca o diferenţă de < 10% între ACT cu şi fără heparinază.

Circuitul CEC a fost amorsat cu hidroxietil de amidon 6% [HES 6% (130/0,4)] în soluţie de natriu clorid de 0,9% (Voluven, Fresenius-Kabi GmbH, Bad Hamburg, Germania), 20% manitol (1,5 ml/kg), 20 mEq/litru de bicarbonat de sodiu şi 5000 UI/l de heparină. La nou-născuţi (vârsta < 1 lună) colozii au fost înlocuiţi cu plasma proaspăt congelată (PPC). În cazul preparării soluţiei pentru amorsarea CEC, hematocritul a fost calculat reieşind din volumul calculat pentru amorsare şi volumul sanguin total (VST) al copilului. Concentrat eritrocitar (CE) a fost administrat în această soluţie în cazul în care hematocritul calculat era < 24% după cardioplegie (soluţie balansată de electroliţi îmbogăţită cu clorură de potasiu 30 mmol/l). Toţi pacienţii au fost încălziţi la temperatura rectală > 35,5°C înainte de a fi sevraţi de CEC. După sevrajul de CEC, s-a utilizat ultrafiltrarea modificată pentru a creşte hematocritul sângelui rămas în CEC.

După separarea de CEC, CE era transfuzat pentru a obţine un hematocrit > 24%, în cazul în care pacientul prezenta o hemoragie activă sau pentru a creşte aportul de oxigen în cazul persistenţei semnificative a şuntului de la dreapta spre stânga, cu scăderea saturaţiei în oxigen ca consecinţă (SpO_2 < 90%), ori în cazul persistenţei acidozei lactice după optimizarea debitului cardiac cu inotrope, agenţi vasoactivi, sau ambele. În aceste condiţii, volumul sângelui transfuzat era adaptat pentru fiecare copil, în dependenţă de situaţia clinică. Concentratul trombocitar (CT) şi PPC erau administrate după sevrajul de CEC în prezenţa unei sângerări anormale (bazat pe judecata chirurgului şi a anesteziştilui), utilizând un algoritm dezvoltat de către Despotis şi colegii săi [9].

S-au colectat parametrii, care au fost consideraţi ca factori care ar putea influenţa pierderea sanguină la copiii supuşi chirurgiei cardiace. Aceşti parametri sunt: vârsta, masa corporală, înălţimea, riscul anestezic (scorul ASA) şi complexitatea chirurgicală (RACHS-1), patologia cardiacă cianotică, antecedente de sternotomie, date de laborator preoperatorii (nivelul hemoglobinei, numărul de trombocite, TTPA, TP, nivelul de fibrinogen, nivelul de creatinină), probele de coagulare de rutină efectuate la sfârşitul CEC (nivelul hemoglobinei, numărul de trombocite, TTPA, TP, nivelul de fibrinogen) şi cele efectuate de ROTEM® în acest moment, durata chirurgiei, clamparea aortică şi a CEC, temperatura minimală în timpul CEC,

pierderea sanguină intraoperatorie, durata închiderii plăgii operatorii, expunerea intraoperatorie a produselor sanguine (PPC, CE, CT) şi volumul soluţiei de amorsare al CEC.

Pierderea sanguină intraoperatorie a fost determinată prin măsurarea compreselor şi a volumelor de sânge aspirate după separarea de CEC. Pierderea sanguină postoperatorie a fost determinată prin măsurarea volumului de sânge eliminat prin drenurile mediastinale începând cu momentul în care copiii au fost admişi în terapia intensivă pediatrică. Sângerarea postoperatorie semnificativă a fost definită ca pierdere sanguină > 10% din volumul sanguin total (VST) în primele 6 ore postoperatorii, ceea ce corespundea percentilei 75 din populaţia studiată.

Variabilele continue au fost testate pentru normalitate utilizând testul Kolmogorow-Smirnov. Datele sunt prezentate ca medii [deviaţia standard (DS)] sau mediană (percentila 25 la percentila 75). Variabilele categoricale sunt exprimate ca număr şi fracţie (%). În cazul variabilelor continue, rezultatele au fost comparate utilizând testul Student t-test sau Mann-Whitney U-test, în dependenţă de distribuţie. Pentru variabilele categoricale s-a utilizat testul χ^2 . Pentru toate determinantele posibile pentru hemoragia postoperatorie, s-a efectuat analiza de regresie logistică univariată. Toate variabilele cu valoarea $p < 0,1$ (definită ”a priori”) s-au considerat relevante şi au fost incluse în analiza de regresie logistică multivariată. Această analiză secundară a fost utilizată pentru a defini factorii, care au fost independent asociaţi cu hemoragia postoperatorie.

Analizele statistice au fost efectuate cu Prism 6 pentru MAC OS (versiunea 6.0a; GraphPad Software Inc., San Diego CA, USA, www.graphpad.com), Statitix software pentru Windows (versiunea 9, Analytical Software, Tallahassee, FL, USA, www.statitix.com) şi MedCalc software pentru Windows (versiunea 12.3.0.0, MedCalc Software, Ostend, Belgium, <http://www.medcalc.org>).

Rezultate

Pe parcursul perioadei de studiu, au fost examinate datele la 191 pacienţi. Din această populaţie, 9 pacienţi au fost non-incluşi, 182 fiind incluşi în analiza statistică finală (Figura 1). Patruzeci şi patru pacienţi (24%) au fost incluşi în grupul ”sângerare” şi 138 pacienţi (76%) în grupul ”non-sângerare” conform definiţiei ”hemoragia semnificativă” utilizată în acest studiu. Datele demografice şi chirurgicale sunt prezentate în **Tabelul 1**.

Conform tabelului 1 se observă că copiii, care au fost incluşi în grupul ”sângerare”, au fost semnificativ mai tineri, au avut o masă corporală preoperatorie mai mică, o saturaţie în oxigen mai mică, au fost ex-

puși la o chirurgie cardiacă mai complexă și au fost transfuzați mai frecvent.

Pentru a determina parametrii, care sunt asociați cu pierderea sanguină anormală, s-a utilizat analiza de regresie logistică univariată. Ca rezultat s-au evidențiat 34 variabile (**Tabelul 2**), care au fost incluse în analiza de regresie logistică multivariată.

Din această analiză, masa corporală preoperatorie (kg), prezența patologiei cardiace cianotice, durata de închidere a plăgii operatorii (min) și MCF în testul FIBTEM (mm), s-au evidențiat ca unicele variabile, care au fost asociate independent cu pierderea sanguină postoperatorie în populația studiată (**Tabelul 3**).

Pentru a determina valoarea predictivă a MCF FIBTEM s-a construit curba ROC (**Figura 2**).

Discuții

Evaluarea sistemului de hemostază cu ajutorul ROTEM® a evoluat semnificativ în ultimii zece ani. Pe de altă parte, utilitatea acestei tehnici a permis de a o include în gestionarea terapiei hemostatice, bazate pe algoritm, în special la populația adultă [10, 11, 12]. Totuși, sunt publicate date, care sugerează că tromboelastografia (TEG, Hemostasis system, Haemoscope Corporation, Niles, IL, USA) sau tromboelastometria rotațională (ROTEM®, TEM International GmbH, Munich, Germany) ar putea fi eficace în ghidarea terapiei hemostatice în populația pediatrică la copii, care sângerează după chirurgia cardiacă. Deaceia, în studiul nostru s-a propus de a analiza parametrii tromboelastometriei rotaționale pentru predictibilitatea hemoragiei postoperatorii în populația cardiacă pediatrică.

În studiul nostru se observă că dintre parametrii ROTEM®, doar MCF FIBTEM ar avea valoare predictivă pentru hemoragia postoperatorie în chirurgia cardiacă pediatrică cu sensibilitate slabă, dar o specificitate bună.

În literatură, de asemenea acest parametru a fost găsit ca fiind unul important în evaluarea sistemului de hemostază și ca indicație pentru transfuzie de fibrinogen sau produse sanguine ce conțin fibrinogen (PPC, crioprecipitat). Totuși, s-a găsit că în acest studiu valoarea prag ca indicație pentru transfuzie a MCF FIBTEM este mult mai mică decât cea definită în alte publicații (3 mm în comparație cu >7-9 mm) [13]. Aplicând valoarea de 9 mm, ca prag de intervenire terapeutică pentru hemostază, în studiul nostru, 110 de copii din grupul "non-sângerare" ar trebui să fie transfuzați, deși ei nu au prezentat semne de hemoragie patologică. Divergențele între aceste rezultate și cele descrise în literatură ar putea fi explicate prin anumiți factori.

În primul rând, Osthaus și colegii [9] au raportat că copiii cu patologii cardiace congenitale, prezintă

valori de bază ale parametrilor ROTEM mai mici decât la adulți. Acest fapt ar putea explica parțial pragul mai jos observat în studiul nostru, la copii cu și fără patologie cardiacă cianotică.

În al doilea rând, copiii din studiu au primit soluții de amidon ca component de amorsare al CEC, iar efectele acestor soluții asupra hemostazei, și în particular asupra parametrilor ROTEM® au fost foarte bine descrise [14, 15]. Deci, utilizarea de 6% HES 130/0,4 în populația dată ar putea contribui la determinarea unei valori mai mici de MCF. Însă trebuie de notat, că din punct de vedere clinic, în populația studiată, utilizarea de 6% HES 130/0,4 nu a fost asociată cu o pierdere mai importantă de sânge sau alte efecte asupra coagulației comparând cu albumina de 4 sau 5% [15]. În plus, asocierea între HES 130/0,4 și creșterea pierderii sanguine recent a fost contradiată într-o analiză de literatură [15]. În studiul nostru, HES 130/0,4 a fost folosit mai frecvent în grupul "non-sângerare", decât în grupul "sângerare", iar volumul de HES 130/0,4 nu s-a găsit de a fi un factor predictiv pentru pierderea sanguină postoperatorie după analiza de regresie logistică multivariată [16]. Trebuie de notat că HES 130/0,4 a fost utilizat la toți pacienții din acest studiu (cu excepția celor cu vârsta mai mică de o lună), iar scopul nostru nu a fost de a determina relația între utilizarea HES 130/0,4 și tendința la sângerare.

În al treilea rând, această diferență ar putea fi explicată prin diferite practici chirurgicale. Așa cum se observă în analiza de regresie multivariată, timpul de închidere a plăgii operatorii a fost independent asociată cu pierderea sanguină. Această remarcă indică faptul că chirurgul a dedicat un timp suplimentar pentru a efectua o hemostază adecvată copilului cu tendința la sângerare anormală.

Pe de altă parte, rezultatele studiului nostru indică că masa corporală preoperatorie, prezența patologiei cianotice și durata închiderii plăgii operatorii prezintă factori independenți de predispunere la pierdere sanguină postoperatorie semnificativă.

Dereglările de hemostază sunt cunoscute de multă vreme de a fi asociate cu patologia cardiacă congenitală la copii. De asemenea, au fost descrise defectele coagulării la copiii cianotici, cum sunt trombocitopenia și deficitul de factori de coagulare, inclusiv nivelul de fibrinogen scăzut și afectarea polimerizării fibrinogenului. Osthaus și colegii au confirmat faptul că coagularea sângelui integru, evaluat cu ajutorul ROTEM®, este afectată la copiii cu patologii cardiace congenitale [9]. Ei au raportat că parametrii ROTEM® sunt alterați la acești copii, în special la cei cu patologie cianogenă. Într-un studiu recent, Jensen și colegii au raportat că copiii cu patologie cianoge-

nă prezintă un statut de hipocoagulare, explicat prin afectarea funcției fibrinogenului, care a fost evaluată cu ajutorul testului TEG Funcțional Fibrinogen, pe când trombocitopenia, dacă era prezentă, nu era asociată cu disfuncție plachetară severă [17].

Un al factor predictiv pentru hemoragia postoperatorie în acest studiu s-a evidențiat masa corporală preoperatorie. Acest rezultat corespunde altor studii, care arată că pacienții mai tineri, în special, nou-născuții, prezintă un risc crescut de sângerare perioperatorie. În 1998, Williams și colegii au raportat că pierderea sanguină și necesitatea de transfuzie perioperatorie corelează invers proporțional cu vârsta [18]. Dacă exprimăm volumul de sânge pierdut la masa corporală, nou-născuții sângerează mai mult și primesc transfuzii de produse sanguine în cantități mai importante, decât alte categorii de vârstă. Într-un alt studiu, Miller și colegii săi au arătat că copiii cu masa corporală mai mică de 8 kg sângerează mai mult decât alți copii [19]. Într-un studiu retrospectiv, care a inclus 73 de pacienți, autorii au raportat că nou-născuții sângerează mai semnificativ decât copiii cu masa corporală > 13 kg [20]. În populația din studiul prezentat, s-a observat că copiii cu masa corporală < 6,5 kg au fost într-un risc de sângerare mai important.

Pe lângă acești doi factori fiziologici de predispunere la pierdere sanguină anormală după intervenție pe cord deschis la copii, trebuie de luat în considerare și prezența hemoragiei anormale, care trebuie recunoscută cât mai rapid după sevrajul de CEC și administrarea protaminei. Conform rezultatelor din acest studiu, timpul de închidere a plăgii operatorii a fost prelungit la copiii care au sângerat mai mult după așa tip de operații. Din punct de vedere clinic, acest rezultat nu este o surpriză, deși, acest aspect nu a fost studiat în literatură.

Limitele acestui studiu provin în primul rând din definiția sângerării anormale, care rămâne o problemă controversată. Astfel, această complicație este definită de către Martinowitz și Michaelson [21]: pierderea întregului volum sanguin în primele 24 h, pierdere a 50% din volumul total în 3 ore, sau pierdere sanguină cu viteză 150 ml/h, 1,5 ml/kg/min timp de mai mult de 20 de minute. O definiție pentru pierderea anormală de sânge a fost publicată de către recomandările ESA [22]. Totuși, toate aceste definiții au fost propuse pentru a defini o hemoragie masivă în populația adultă și nu ar trebui aplicate pentru populația pediatrică cardiacă. Alți autori au propus criterii mai specifice pentru chirurgia cardiacă. Rahe-Meyer și colegii au folosit măsurarea compreselor pentru a defini masa sanguină pierdută în primele 5 minute după sevrajul de CEC [23]. Autorii au folosit pragul de 250 g pentru a defini pierderea sanguină anormală

după administrarea de protamină. Deși, această atitudine pare de a fi atractivă, totuși acest prag a fost folosit bazat pe experiența unui singur centru medical și nu există date despre populația cardiacă pediatrică. În 1999, Williams și colegii au propus definiția "hemoragiei semnificative" ca proporție a volumului sanguin total (VST) [24]. Ei au observat că pierderea sanguină >20% VST în primele 24 de ore postoperatorii a fost cel mai bine corelată cu transfuzia la copii. Totuși, această definiție poate fi utilizată doar pentru populația lor specifică și că între 1999 și prezent au avut loc multe schimbări. Din acest motiv, s-a luat decizia de a adopta definiția în dependență de distribuția volumului pierderii sanguine observată la populația studiată. S-a observat că pentru percentila 75, pentru volumul sângelui pierdut corespundea 10% din VST și s-a decis de a utiliza acest prag pentru repartizarea pacienților cu "sângerare" și "non-sângerare" în populația studiată. Utilizând această definiție, cantitatea de produse administrate era mai semnificativă în grupul "sângerare", ceea ce prezintă o observație clinică relevantă. Pe de altă parte, nici un pacient nu a fost reluat în sala de operație pentru hemostază chirurgicală, ceea ce este un aspect foarte important al "hemoragiei semnificative". Perioada de 6 ore (în comparație cu 24 ore), de asemenea a fost modificată din definiția propusă de Williams și colegi [24]. Dacă pacientul sângerează în mod semnificativ, ar fi corect de a fi reluat în sala de operație pentru hemostază chirurgicală înainte de 24 ore. Din acest motiv, s-a considerat că perioada de 24 h este prea lungă pentru a aștepta înainte de a lua vreo decizie pentru retoracotomie. De asemenea, volumul de sânge pierdut în primele 24 ore postoperatorii ar putea fi influențat de către unii factori, inclusiv, intervențiile de hemostază.

O altă limită al studiului este natura retrospectivă a analizei datelor colectate într-un singur centru medical, rezultatele cărora ar trebui utilizate doar pentru populația dată. Acest moment nu poate garanta absența interferențelor. Cu scop de a micșora impactul acestora asupra rezultatelor s-a utilizat analiza de regresie logistică univariată și multivariată, ceea ce este recomandată în astfel de design al studiului.

Concluzii

1. Parametrii ROTEM® nu sunt predictivi pentru hemoragia după chirurgia cardiacă la copii, unica variabilă care pare de a fi predictibilă fiind MCF FIBTEM, însă cu sensibilitate slabă și o specificitate bună.

2. Nu se recomandă de a efectua analiza ROTEM® la toți pacienții supuși intervențiilor cardiace, însă un interes ar prezenta utilizarea acestei tehnici în tratamentul de hemostază bazat pe un algoritm, la pacienții ce prezintă semne de sângerare evidentă.

3. Factorii fiziologici și chirurgicali, care ar in-

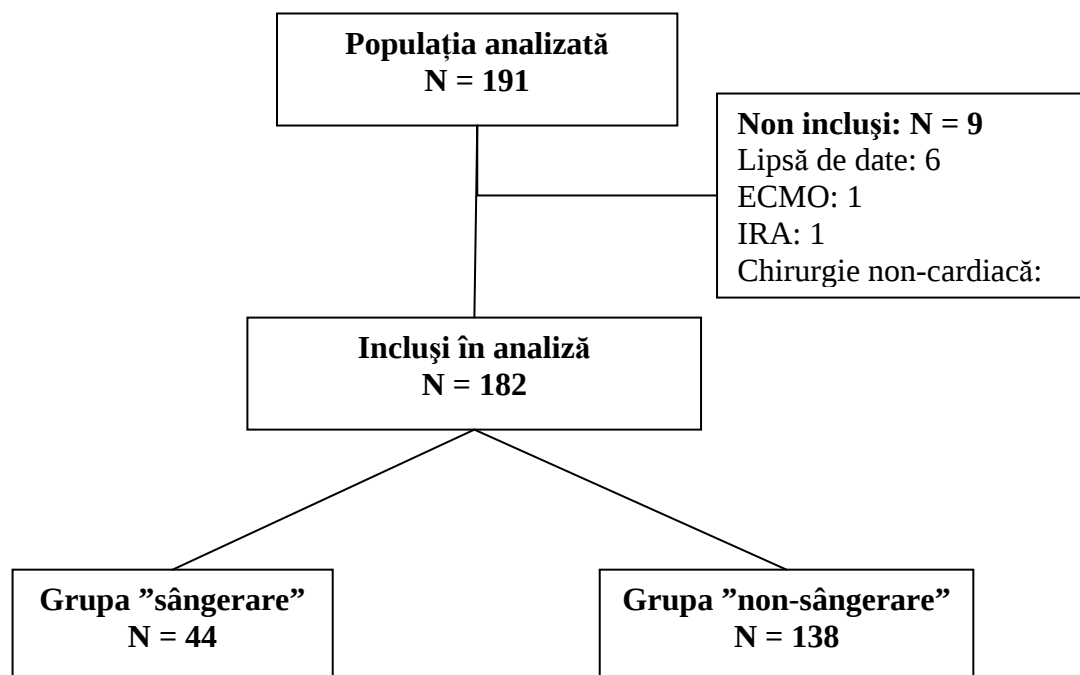


Figura 1. Diagrama populației studiate

Legendă: ECMO, Extra Corporeal Membrane Oxygenation; IRA, Insuficiența renală

Tabelul 1

Datele demografice și chirurgicale ale populației studiate

	Grupul "sângerare" (n=44)	Grupul "non sângerare" (n=138)	Valoarea p
Vârsta (luni)	4,3 (1,8 - 13)	15,7 (6,8 - 45)	< 0,001
Sex masculin (%)	17 (47,2)	66 (55,5)	0,38
Înălțimea (cm)	22,5 (18,0 - 30,2)	77,0 (63,0 - 102,0)	< 0,001
Greutatea (kg)	5,5 (4,2 - 8,0)	9,2 (6,0 - 14,4)	< 0,001
Patologie cianotică (%)	21 (58)	25 (21)	< 0,001
SpO ₂ (%)	85 (80 - 95)	95 (89 - 97)	< 0,001
ASA (%)			0,006
2	2 (5,6)	12 (10,0)	
3	19 (52,8)	86 (71,7)	
4	13 (36,1)	22 (18,3)	
5	2 (5,6)	0 (0)	
Antecedente de sternotomie (%)	7 (19,4)	39 (32,8)	0,12
Complexitatea chirurgicală RACHS – 1	3 (2 - 4)	2 (2 - 3)	< 0,001
Durata intervenției chirurgicale (min)	247 (190 - 313)	212 (180 - 256)	0,01
Clamparea aortică (%)	33 (92)	88 (74)	0,02
Durata clampării aortice (min)	61 (39 - 78)	49 (35 - 68)	0,16
Durata CEC (min)	124 (81 - 169)	96 (73 - 117)	0,006
Durata închiderii plăgii operatorii (min)	74 (66 - 87)	64 (57 - 81)	0,003
Temperatura minimă (°C)	32 (29 - 33)	33 (32 - 35)	0,002
HES în prime (ml/kg)	35,4 (25,9 - 44,2)	29,9 (21,7 - 35,5)	0,005
Volumul priming (ml/kg)	48,8 (38,6 - 53,5)	34,9 (26,3 - 45,5)	< 0,001
Hemofiltrarea (%)	36 (100)	114 (96,8)	0,21
Hemofiltrarea (ml/kg)	32,2 (22,4 - 45,8)	26,7 (14,7 - 40,3)	0,04

Datele sunt prezentate ca mediană (percentile 25 - 75) sau numere (procente).

Legendă: ASA, scor de estimare al riscului anestetic (American Society of Anesthesiologists); CEC, circulația extracorporală; HES, hidroxietil de amidon (hydroxyethyl starch); RACHS-1, scor ce definește severitatea intervenției cardiace; SpO₂, saturația oxigenului arterial măsurat de către pulsoximetru.

Tabelul. 2

Analiza de regresie logistică univariată

Variable	Coef	ES	OR	95%IC	p
Vârsta (luni)	-0,03	0,011	0,97	0,95 - 0,99	0,006
Masa corporală (kg)	-0,16	0,05	0,85	0,77 - 0,94	0,002
Înălțimea (cm)	-0,04	0,01	0,96	0,94 - 0,98	<0,001
ASA	0,98	0,342	2,66	1,36 - 5,21	0,004
RACHS-1	0,47	0,20	1,61	1,09 - 2,36	0,02
Patologia cardiacă cianotică	1,66	0,41	5,26	2,38 to 11,67	<0,001
Saturația în oxigen (%)	-0,06	0,02	0,94	0,91 - 0,97	<0,001
Clamparea aortică	1,35	0,63	3,87	1,13 - 13,28	0,03
Durata CEC (min)	0,01	<0,01	1,01	1,01 - 1,02	0,002
Închiderea plăgii operatorii (min)	0,02	<0,01	1,02	1,01 - 1,04	0,007
Durata chirurgiei (min)	0,01	<0,01	1,01	1,00 - 1,02	0,001
HES în prime (ml/kg)	0,04	0,02	1,04	1,01 - 1,08	0,02
Volumul prime (ml/kg)	0,06	0,02	1,07	1,03 - 1,10	<0,001
INTEM – CT (min)	0,01	<0,01	1,01	1,01 - 1,02	0,001
INTEM – alpha (grade)	-0,09	0,02	0,92	0,88 - 0,95	<0,001
INTEM – CFT (min)	<0,01	<0,01	1,01	1,00 - 1,01	<0,001
INTEM – A10 (mm)	-0,11	0,02	0,90	0,86 - 0,95	<0,001
INTEM – A20 (mm)	-0,12	0,02	0,90	0,86 - 0,95	<0,001
INTEM – MCF (mm)	-0,43	0,03	0,90	0,86 - 0,95	<0,001
EXTEM – CT (min)	0,02	<0,01	1,01	1,01 - 1,02	0,001
EXTEM – alpha (grade)	-0,09	0,02	0,90	0,87 - 0,95	<0,001
EXTEM – CFT (min)	<0,01	<0,01	1,01	1,00 - 1,01	<0,001
EXTEM – A20 (mm)	-0,11	0,03	0,89	0,85 - 0,94	<0,001
EXTEM – MCF (mm)	-0,12	0,03	0,89	0,84 - 0,94	<0,001
FIBTEM – MCF (mm)	-0,43	0,15	0,65	0,49 - 0,88	0,004
HEPTEM – CT (min)	0,02	<0,01	1,02	1,01 - 1,03	<0,001
HEPTEM – alpha (grade)	-0,09	0,02	0,92	0,88 - 0,95	<0,001
HEPTEM – CFT (min)	<0,01	<0,01	1,01	1,00 - 1,01	<0,001
HEPTEM – A10 (mm)	-0,10	0,02	0,91	0,87 - 0,95	<0,001
HEPTEM – A20 (mm)	-0,09	0,02	0,91	0,87 - 0,95	<0,001
HEPTEM – MCF (mm)	-0,09	0,02	0,91	0,87 - 0,96	<0,001
Fibrinogen după protamină (g/l)	-0,02	<0,01	0,98	0,97 - 0,99	<0,001
INR după protamină	2,60	0,90	13,42	2,30 - 78,11	0,004
TP după protamină (%)	-0,07	0,02	0,93	0,89 - 0,97	<0,001

Legendă: Coef, coeficient; ES, eroarea standard; OR, odds ratio; IC, indice de confidențialitate; A10, amplitudinea la 10 minute după CT; A20, amplitudinea la 20 minute după CT; alfa, unghiul alfa; ASA, scor de estimare al riscului de anestezie (American Society of Anesthesiologists); CFT, timpul de formare al cheagului (clotting formation time); CEC, circulația extracorporală; CT, timpul coagulării (clotting time); HES, hidroxietil de amidon (hydroxyethyl starch); INR, international normalised ratio; EXTEM, test extrinsec; FIBTEM, test extrinsec cu inhibarea trombocitelor; INTEM, test intrinsec; HEPTEM, test intrinsec cu heparinază; MCF, fermitatea maximală a cheagului (maximum clot firmness); TP, timpul protrombinic.

Tabelul 3

Analiza de regresie logistică multivariată

Variable	Coef	ES	Coef/ES	p	OR	95% IC
Patologia cardiacă cianotică	1,12	0,48	2,33	0,0198	3,07	1,20-7,90
Închiderea plăgii operatorii	0,04	0,01	3,70	0,0002	1,04	1,02-1,07
MCF FIBTEM	-0,43	0,12	-3,53	0,0004	0,65	0,51-0,82
Masa corporală preoperatorie	-0,22	0,07	-3,04	0,0024	0,80	0,69-0,92

Legendă: Coef, coeficient; ES, eroarea standard; OR, odds ratio; IC, indice de confidențialitate; MCF FIBTEM, fermitatea maximală a cheagului (maximum clot firmness) în testul extrinsec cu inhibarea trombocitelor.

fluența tendința la sângerare anormală după chirurgie cardiacă, s-au remarcat masa corporală preoperatorie, prezența patologiei cianotice și durata închiderii plăgii operatorii.

4. Factorii predictivi pentru hemoragie ar putea fi luați în considerare în elaborarea unui model de predictibilitate multivariată pentru hemoragia postoperatorie în chirurgia cardiacă pediatrică.

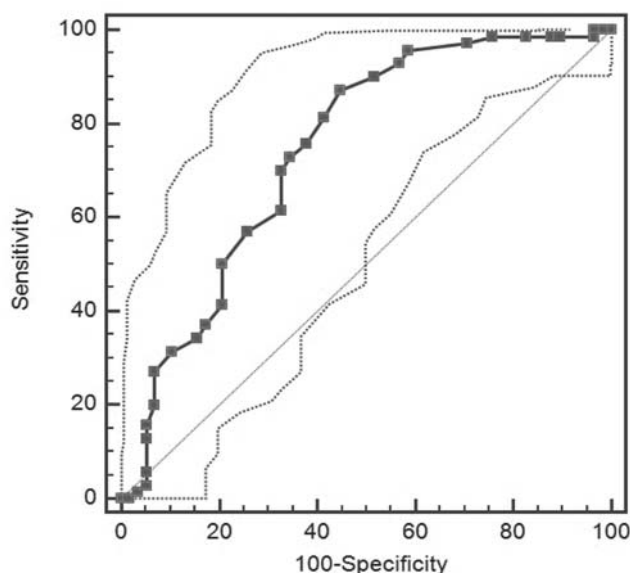


Figura 2. Curba ROC pentru pierderea sanguină și MCF FIBTEM

AUC: 0,66; 95% CI: 0,58 - 0,73, criteriul asociat: 3 mm.

Sensibilitatea 61%; Specificitatea 75%.

Legendă: ROC, Receiver operating characteristic; AUC, aria sub curbă; IC, interval de confidențialitate; MCF FIBTEM, MCF FIBTEM, fermitatea maximală al cheagului (maximum clot firmness) în testul extrinsec cu inhibarea trombocitelor.

Bibliografie

1. Moganasundram S., Hunt B.J., Sykes K. et al. *The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children.* Anesth Analg 2010; 110: 995-1002.
2. Skezely A., Cserep Z., Sapi E. et al. *Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations.* Ann Thorac Surg 2009; 87: 187-97.
3. Iyengar A., Scipione C.N., Sheth P. et al: *Association of complications with blood transfusions in pediatric cardiac surgery patients.* Ann Thorac Surg 2013; 96: 910-6.
4. Cobain T.J., Vamvakas E.C., Wells A. et al. *A survey of the demographics of blood use.* Transfus Med, 2007; 17: 1-15.
5. Kipps A., Wypij D., Thiagarajan R. et al. *Blood transfusion is associated with prolonged duration of mechanical ventilation in infants undergoing reparative cardiac surgery.* Pediatr Crit Care Med, 2011; 12: 52-6.
6. Guzzeta N.A. *Benefits and risks of red blood cell transfusion in pediatric patients undergoing cardiac surgery.* Paediatr Anaesth 2011; 21: 504-11.
7. Weber C.F., Gorlinger K., Meninger D. *Point-of-care testing: A Prospective, Randomized Clinical Trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients.* Anesthesiology 2012; 117:531-547.
8. Osthaus W.A., Boethig D., Johanning K., Rahe-Meyer N., Theilmeier G., Breymann T., Suempelmann R. *Whole blood coagulation measured by modified thromboelastography (ROTEM) is impaired in infants with congenital heart diseases.* Blood Coagul Fibrinolysis 2008; 19: 220-5.
9. Despotis G., Avidan M., Eby C. *Prediction and bleeding in cardiac surgery.* J Thromb Haemost 2009; Suppl 1: 111-7.
10. Weber C.F., Klages M., Zacharowski K. *Perioperative coagulation management during cardiac surgery.* Curr Opin Anaesthesiol. 2013; 26 (1): 60-4.
11. Görlinger K., Shore-Lesserson L., Dirkmann D., Hanke A., Rahe-Meyer N., Tanaka A. *Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013; 27 (4 S): S20-34.
12. Gorlinger K., Dirkmann D., Hanke A.A., Kamler M. et al. *Algorithms for transfusion and coagulation management in massive haemorrhage.* Anasth Intensivmed 2011; 52: 145-59.
13. Faraoni D., Willems A., Savan V., Demanet H.,

De Ville A. and Van der Linden Ph. *Plasma fibrinogen concentration is correlated with postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. A retrospective review.* Eur J Anaesthesiol 2014; 31:1–10.

14. Hanart C., Khalife M., De Ville A. et al. *Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4.* Crit Care Med 2009; 37:696–701.

15. Van der Linden P., De Ville A., Hofer A. et al. *Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) versus 5% human serum albumin for volume replacement therapy during elective open-heart surgery in pediatric patients.* Anesthesiology, 2013;119: 1296-1309.

16. Willems A., Faraoni D., De Ville A., Van der Linden P. *Does the volume of tetrastarch administered intra-operatively influence postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery?* Transfus. Med. 2013; 23 (Suppl 1): 16–46.

17. Jensen A.S., Johansson P.I., Bochsén L. et al. *Fibrinogen function is impaired in whole blood from patients with cyanotic congenital heart disease.* International Journal of Cardiology, 2012: 167(5), 2210-14.

18. Williams G.D., Bratton S.L., Riley E.C., Ramamoorthy C. *Association between age and blood loss in children undergoing open heart operation.* Ann Thorac Surg 1998; 66: 870-5.

19. Miller B.E., Mochizuri T., Levy J.H. et al. *Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children.* Anesth Analg 1997; 85: 1196-202.

20. Petaja J., Lundstrom U., Peltola K., Siimes M.A. *Bleeding and use of blood products after heart operations in infants.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109:524-9.

21. Martinowitz U., Michaelson M. *Israeli Multidisciplinary rFTF: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force.* J Thromb Haemost 2005; 3: 640-8.

22. Kozek-Langenecker S., Afshari A., Albaladejo P., Santullano C., De Robertis E., Filipescu D. et al. *Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology.* Eur J Anaesthesiol 2013; 30: 270-382.

23. Rahe-Meyer N., Solomon C., Hanke A. et al: *Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: A randomized, placebo-controlled trial.* Anesthesiology, 2013; 118: 40-50.

24. Williams G., Bratton S., Ramammoorthy C. *Factors associated with blood loss and blood product transfusions: a multivariate analysis in children after open-heart surgery.* Anesth Analg 1999; 89:57-64.