

Disfuncția renală acută

conf. R.Baltaga

Disfuncția renală acută poate varia de la modificările compensatorii ca răspuns la stress pînă la insuficiența renală propriu zisă. În anul 2004, termenul de Leziune Renală Acută (LRA) a fost propus să reprezinte întregul spectru al insuficienței renale acute cu manifestările clinice de la creșterea minimă a creatininei serice pînă la anurie și insuficiență renală. Prevalența raportată a LRA la pacienții critici poate atinge 25% cu o mortalitate intraspitalicească de pînă la 60%.

Clasificarea Leziunii Renale Acute - RIFLE.

Un grup de experți ai Acute Dialysis Quality Initiative în 2002 a stabilit o definiție de consens RIFLE și se referă la 3 grade de severitate (în ordine ascendentă **Risc, Leziune, Insuficiență**) și două evoluții clinice (**pierdere și insuficiența terminală**). Gradarea severității LRA este bazată pe schimbările de la normă ale creatininei sau a debitului urinar, oricare din ele este mai mare. Odată cu adoptarea acestor criterii, prevalența LRA este de 2-10 ori mai mare decît era raportată anterior variînd de la 15,4 la 78,3% la pacienții critici.

Clasificarea severității Leziunii Renale Acute

Stadiu	Creatinina serică	debitul urinar
1	Creșterea creatininei serice $\geq$ 26,4 $\mu\text{mol/L}$ sau creșterea $\geq 150\%$ -200% de la valorile inițiale	$< 0,5 \text{ ml/kg/oră}$ pe o perioadă > 6 ore
2	Creșterea creatininei $\geq$ 200% pînă la 300%	$< 0,5 \text{ ml/kg/oră}$ pe o perioadă > 12 ore
3	Creșterea creatininei serice $> 300\%$ față de normă sau creatinina $\geq 354 \mu\text{mol/L}$, cu o creștere acută de cel puțin $44 \mu\text{mol/L}$	$< 0,3 \text{ ml/kg/oră}$ pentru o perioadă de 24 ore sau anurie timp de 12 ore

Rinichii în stress răspund într-o manieră predictibilă pentru a readuce volumul intravascular la normal și de aduce presiunea arterială la valori normale. Sistemul nervos autonom simpatic reacționează în shock, traumă, durere prin eliberarea norepinefrinei, care acționează similar ca angiotensina-II asupra arteriolelor renale. Norepinefrina deasemenea activează sistemul Renin-Angiotensin-Aldosteron. Rezultatul răspunsului stressor asupra sistemului renal este migrarea fluxului renal din cortex în medula renală, sporirea reabsorbției sodiului și apei și reducerea debitului urinar. Un răspuns stresor mai intens poate reduce Fluxul Renal Sanguin și Rata Filtrării Glomerulare prin constricția arterioleară aferentă. Dacă această situație extremă nu este corijată, atunci poate rezulta leziunea ischemică a rinichiului și insuficiența renală acută poate deveni clinic manifestă.

Leziunea Renală Acută

Leziunea Renala Acută este o stare asociată cu reducerea filtrării glomerulare și rezultă în incapacitatea rinichilor de a elimina deșeurile. Aceasta se manifestă prin acumularea creatininei și a ureei în sânge (uremia) și este frecvent însoțită de producere redusă de urină, deși sunt frecvente și forme non-oligurice de LRA.

Oliguria (debit urinar < 400 ml/24 ore) poate să nu fie asociată cu funcție renală dereglată. Această stare poate fi condiționată și de exces de hormon ADH și diferă de oliguria din LRA. Oliguria din LRA este însoțită ca regulă de următoarele:

1. Creșterea nivelului seric de creatinină cu cel puțin 0,5 mg/dL
2. Creșterea creatininei serice cu cel puțin 50% față de normal
3. Reducerea clearance-ului creatiniei calculate cu cel puțin 50 %
4. Disfuncție renală severă care necesită careva formă de terapie de substituție renală.

Cauzele LRA tradițional sunt separate în trei categorii. Fiecare categorie este numită în conformitate cu localizarea anatomică a problemei responsabile.

Prerenal

UNa < 20 mEq/L

FENa <1%

Renal UNa > 40 mEq/L

FENa > 2%

Postrenal

Acut - valori prerenale

Cronic - valori renale

Azotemia prerenala reprezintă sporirea produselor azotate asociată hipoperfuziei renale sau ischemiei care încă nu a cauzat leziune renală parenchimatosa. Sursa prerenală a LRA este situată proximal de rinichi și este caracteristică reducerea fluxului renovascular

Celulele metabolice active ale porțiunii ascendente ale ansei Henle sunt în special sensibile la hipoperfuzie, din cauza consumului înalt de oxigen. LRA urmează atunci când necroza celulelor tubulare eliberează debrid celular în tubuli, cauzând în așa fel dereglarea fluxului.

Dereglările din această categorie includ hipovolemia, disfuncție cardiacă severă, pierderea tonusului vascular, medicamente cu acțiune constrictoare asupra vaselor renale (ex. AINS), sau medicamente care reduc filtrarea glomerulară (ex. Inhibitori ai Enzimei de Conversie). Dereglările prerenale sunt responsabile de circa 50 % din cazurile LRA. Frecvent LRA prerenală se produce la pacienți cu vasoconstricție renală preexistentă (hipovolemie, insuficiență cardiacă, sepsis).

LRA Intrinsecă.

Disfuncțiile intrinseci implică parenchima renală și sunt caracterizate prin dereglare a filtrării glomerulare, dererulare tubulară sau ambele. Aceste dereglări sunt descrise ca trei entități: Glomerulonefrita acută, Necroza Tubulară Acută (NTA), și Nefrita Interstițială Acută.

Necroza tubulară acută reprezintă cea mai frecventă cauză de LRA intrinsecă. NTA este leziunea ischemică și reprezintă extensia azotemiei prerenale. Leziunea tubulilor renali în NTA este rezultatul ischemiei și leziunii celulare inflamatorii, care poate fi generalizat și poate fi însoțit de disfuncție multiplă de organe. În asemenea situații, LRA intrinsecă este parte a unei patologii sistemice generalizate și nu este o afecțiune renală izolată. Aceasta este o considerație importantă în decizia terapeutică, care nu trebuie ținută doar asupra rinichilor.

Necroza tubulară acută poate fi cauzată de sepsis, șoc circulator, nefrotoxine.

Nefrotoxinele acționează frecvent pe fondal de hipoperfuzie sau vasoconstricție renală. Nefrotoxinele sunt frecvent întâlnite în practica clinică, și uneori este greu de evitat utilizarea lor, în special la pacientul critic.

Tabel Nr. ____ Nefrotoxice

Nefrotoxine exogene	• Antibiotice (aminoglicozide, cefalosporine, amfotericina B, sulfonamide, tetraciline, vancomicina). • Anestezice inhalatori fluoride (enfluran, metoxifluran). • AINS (Aspirin, Ibuprofen, Naproxen, Indometacin, ketorolac). • Chimioterapice imunosupresoare (cisplatin, cyclosporin A, metotrexat, mitomicin, nitrosureele, tacrolimus) • Substanțe de contrast • Dextrani cu masa moleculară mică • Mercur si Plumb
Nefrotoxine endogene	• Hipercalcemia • Hiperuricemia și hiperuricosuria • Mioglobina (rabdomioliza) • Hemoglobina (hemoliza) • Bilirubina (icter obstructiv) • Cristale de oxalati • paraproteine

LRA postrenală este caracterizată de obstrucția fluxului renal. LRA postrenală este cea mai rar întâlnită formă (< 5% din cazuri) și este forma de LRA

cea mai usor de tratat. În această categorie de LRA pot fi implicate obstrucția în diferite porțiuni: sistemul colector (necroza papilară), ureter (tumori retroperitoneale), uretra (stricturi, prostatism). Mecanismul acestui tip de LRA constă în reducerea ratei de filtrare glomerulară ca urmare a creșterii presiunii intraluminale transmise către glomerul.

Clearance-ul renal poate fi calculat după următoarele formule.

Clearance creatininei la bărbați

$$CL_{Cr} \text{ (mL/min)} = (140 - \text{vîrsta}) * \text{greutatea (kg)} / 72 * \text{creatinina serică (mg/dL)}$$

Clearance creatininei la femei

$$CL_{Cr} \text{ (mL/min)} = 0,85 * CL_{Cr} \text{ pentru bărbați}$$

Excreția fracțională a sodiului

$$FE_{Na} = Na \text{ (urinar)} / Na \text{ (plasmatic)} // Cr \text{ urinar} / Cr \text{ plasmă} * 100$$

Clearanceul creatininei este util nu doar în determinarea gradului de dereglare a funcției renale ci și reajustarea dozelor de medicamente

(Tabel____ Tipuri de LRA, cauze. (Complications in anesthesiology, Emilio Lobato, Kirby)

Tip	Cauze posibile
Prerenal • Hipovolemia • Insuficiența cardiovasculară • Obstrucție vasculară • Dereglarea fluxului sanguin renal.	Hemoragie, pierdere de lichide, sechestrare în spațiul trei, hipotensiune ischemie miocardică, Insuficiență cardiacă cronică, tamponadă cardiacă, aritmie, incident chirurgical, tromboza/embolia arterei renale, anevrism disecant de aortă.
Renal • Hemoliza	Nefrotoxine, reacții transfuzionale majore, mioglobina, hemoglobina, malarie, bilirubina conjugată, transfuzia și complexe imune, lupusul

• Rabdomioliza • Nefrotoxine • Vasculite • Pielonefrita acută difuză • Sindrom hepatorenal	eritematos sistemic, sepsis, anafilaxie, amiloidoza, insuficiența hepatică, trauma, leziune musculară, insolatie, hipertermie malignă, periarterita, calcului reanali, neoplasm renal.
Postrenal • Obstrucție • Extravazare	Obstrucția/deconectarea cateterului, instrumentare uretrală, tromboza venei renale, hipertrofie prostatica benignă, trauma operatorie, supradistensie/ruptură de vezică urinară

Evaluarea pacientului

Oliguria la pacienții chirurgicali și traumatizați semnifică hipoperfuzie renală pînă nu se dovedește altă cauză. Nu există un monitor veritabil al perfuziei renale, deși doplerul transesofagian ar putea fi utilizat pentru cercetarea fluxului sanguin renal.

Presiunea arterială medie furnizează o estimare a presiunii de perfuzie renală, în timp ce variația presiunii arteriale sistolice poate furniza informație despre volumul circulant efectiv.

Presarcina ventricolului sting. Evaluarea presiunii de umplere cardiaca a VS poate estima volumul circulant. Cu o funcție cardiacă stînga normală, Presiunea Venoasă Cenrtală corelează cu presiunea din atriul stîng. Corelarea dispare în caz de disfuncție ventriculara semnifaativă, patologia valvei mitrale, hipertensiunea pulmonară.

Debitul cardiac apreciat prin metoda cateteruluiui pulmonar este o metodă invazivă asociată cu rată înaltă de complicații și dezavantaje. Metode mai puțin invazive sunt PICCO, NICCO, Lidco, analiza undei pulsatile, bioimpedanța care sunt metode validate în aprecierea debitului cardiac.

Biochimia sanguina

Există o relație inversă dintre Filtrarea Glomerulară și nivelul sanguin al ureei. Oliguria, hipercatabolismul și sîngele în intestin pot crește nivelul ureei, independent de scăderea ratei Filtrării Glomerulare.

Tabel _____ Relația dintre Creatinina serica si RFG

Creatinina (mg/dL)	Rata flitrării glomerulare (mL/min)
1	100
2	50
4	25

8	12,5
16	6,25

Nivelul Creatininei serice deasemenea este invers proporțional cu RFG. Producerea și eliminarea creatininei este dependentă de masa musculară. Creatinina este liber filtrată de glomerul, este secretată nesemnificativ și nu este reabsorbită de tubuli. Raportul Creatinina serica/RFG este constant în repaos. Dacă RFG este înjumătățit atunci Creatinina se dublează. Dacă RFG este oprită, creatinina crește aproximativ cu 0,5-1 mg/dL/zi. Această creștere este mult mai mare în caz de traumă severă cu leziune musculară, în rabdomioliză. Pierderea masei musculare și insuficiența renală poate duce la nivel redus de Creatinină. În asemenea situații, ureea și Creatinina serică nu reflectă cu acuratețe schimbările RFG.

Tabel _____ Condiții asociate cu raport mare și mic Uree/Creatinină

Uree/Creatinina >10	Uree/Creatinina <10
Aport proteic crescut	Foamete
necroza tisulară	patologie hepatică
Sepsis	Rabdomioliză
corticosteroizi	postdializă
trauma	oligurie renală
oligurie prerenală	cimetidina, trimetoprim
oliguria postrenală	

Evaluarea inițială a pacientului oliguric trebuie să includă analiza microscopică și la necesitate analiza chimică a urinei. Evaluarea renală este mai puțin importantă în identificarea obstrucției postrenale (cu excepția necrozei papilare, unde papilele alipite pot fi identificate în microscopia urinară).

Microscopia urinară este o metodă ușoară și ieftină de diagnosticare. Prezența celulelor tubulare abundente cu clustere de celule epiteliale este virtual patognomonică pentru Necroza Tubulară Acută. Prezența leucocitelor identifică nefrita interstițială acută, iar prezența pigmentilor identifică mioglobinuria.

Compoziția urinară. Urina intens colorată cu o gravitate specifică înaltă (>1.030) indică la păstrarea funcției de concentrare a rinichiului și sugerează o LRA prerenală. Indicii urinari, așa ca fracție joasă de excreție a sodiului și clearance osmolar înalt sugerează deasemenea etiologie prerenală a LRA.

Parametru	LRA prerenală	LRA renală

C osm, (Osmolalitatea urinei/osmolaritatea plasmei)	>1,5	aproximativ 1
Clearance osmolar (Osm/U/P*volum urinar (ml/min))	>1	aproximativ 0
CL cr	>30	<10
Clearance-ul apei libere (Volum urinar [ml/min] - C _{osm})	<0	aproximativ 0
FE Na %	<1	>2
Indexul LRA (U/P Na/Scr)	<1	>2

Sodiul urinar. În condițiile diminuării perfuziei renale, reabsorbția sodiului crește iar excreția lui cu urina scade. Pe de altă parte, LRA intrinsecă este asociată cu dereglarea absorbției sodiului și excreția lui cu urina crește. Ca urmare, în condițiile oliguriei valoarea sodiului urinar < 20 mEq/L indică la cauză prerenală. Totuși, o valoare a sodiului urinar > 40 mEq/L nu exclude obligator o disfuncție prerenală. Un nivel de Sodiu crescut se poate întâlni atunci când o afecțiune prerenală este suprapusă la o dererulare intrinsecă (cu pierderi obligatorii de sodiu) sau atunci când continuă terapia cu diuretice. Disfuncție prerenală nsoțită de pierderi de sodiu cu urina poate fi întâlnită la pacienții vîrstnici.

Excreția fracțională a Sodiului (FENa) este fracția sodiului filtrată la nivelul glomerulului care este excretată cu urina. FENa este echivalentă clearanceului sodiului raportat la clearance-ul creatininei. În normă FENa este <1%. În condiții de oligurie FENa furnizează următoarele informații:

FE Na <1% = disfuncție prerenală

FENa > 2 % difuncție renală intrinsecă

FENa este cea mai precisă metodă de diferențiere dintre LRA de cauză intrinsecă și extrinsecă.

Examenul sonografic și tomografia computerizată sunt parte componentă în diagnosticul oliguriei. Cercetarea cu radionuclide este utilă în diagnosticarea stenozei arterei renale, pielonefritei cronice, infiltrării limfomatoase a rinichilor.

Management. Scopul principal al managementului precoce al LRA este identificarea și corectarea oricărei dereglări prerenale care ar putea fi responsabilă de oligurie. Aceasta este o sarcină simplă atunci când este disponibil monitoringul hemodinamic invaziv și miniminvaziv. Menținerea sau recuperarea promptă a perfuziei renale este foarte importantă în minimizarea riscului necrozei tubulare acute. Restabilirea volumului sanguin circulant la valori apropiate de cele normale este scopul major la pacienți cu hipovolemie, indiferent de cauza

acesteia.

Presiunea de umplere cardiacă (presiunea venoasă centrală și presiunea de inclavare în artera pulmonară trebuie să fie normale sau neschimbate. Scăderea presiunii de umplere mai mult de 4 mmHg este considerată o modificare semnificativă). Dacă presiunea de umplere este mică ($PVC < 4$ mmHg), presiunea de inclavare, 8 mmHg atunci volumele trebuie infuzate pînă la un nivel PVC 6-8 mmHg

După obținerea acestor valori trebuie măsurat debitul cardiac. Dacă DC este mic, atunci mai trebuie infuzat volum pînă PVC atinge valori 10-12 mmHg. Dacă debitul cardiac este jos în pofida presiunilor de umplere situate la limitele superioare ale normei, atunci se selectează un medicament potrivit pentru susținerea cardiacă în dependență de presiunea arterială. Dacă presiunea arterială este normală, atunci se administrează dobutamina (doza inițială 5mcg/kg/min). Ținta trebuie să fie $IC > 3$ L/Min/m². Dacă presiunea arterială este joasă, atunci se administrează Norepinefrina în perfuzie intravenoasă continuă.

Hipovolemia

La pacienții cu risc de nefropatie de contrast hidratarea adecvată este necesară pentru reducerea efectelor renale ale substanței de contrast deși cu acest scop sunt utilizate și alte metode (volum mic ed contrast, prevenirea hipotensiunii, evitarea manitolului și diureticilor de ansa, administrarea agonistilor dopaminergici DA1 (fenoldapam))

Soluii perfuzabile

Soluii electrolitice balansate. Intraoperator pierderea de lichide poate avea loc datorită hemoragiei, spațiului trei, evaporare prin suprafața intestinală.

Hipovolemia postoperatorie trebuie de asemenea evitată.

Fluxul glomerulotubular.

Dacă oliguria persistă în pofida presiunii și fluxului sistemic, atunci sursa probabilă a problemei este LRA intrinsecă. Următoarele două manevre sunt populare, dar s-au dovedit a fi ineficiente:: perfuzia continuă a dozelor mici "renale" de dopamină și administrarea furosemidului.

Dozele mici de dopamină. Deși Dopamina poate crește fluxul renal și promovează diureza, aceste efecte nu sunt asociate cu îmbunătățirea funcției renale sau rezultate mai bune ale tratamentului. Suplimentar la aceea că nu au efect terapeutic, dozele mici de dopamină au efect vasodilatator în bazinul splanhnic ceea ce poate predispute la ischemie intestinală. Deaceia, ca rezultat al efectului clinic nedovedit și risc de efecte nedorite, dozele mici de dopamină nu mai sunt recomandate pentru managementul LRA oligurice.

Furosemidul. Scopul administrării diureticilor în leziunea tubulară acută este promovarea fluxului tubular și de a reduce presiunea retrogradă care îngreunează filtrarea glomerulară. Totuși furosemidul a arătat valoare redusă în promovarea diurezei în asemenea circumstanțe. Mai puțin de 10% din doza de furosemid administrată atinge lumenul tubulilor renali în insuficiența renală, și respectiv are efect diuretic redus. Furosemidul administrat în perfuzie continuă are efect mai bun decât administrat în bolusuri. Doza optimală nu este cunoscută,

dar media este 1-9 mg/oră.

Tratamentul de substituție renală (TSR) în LRA.

Indicațiile TSR

1. LRA cu

- suprasolicitare cu volum refractară la diuretice
- Hiperkaliemie > 6,5 mmol/L
- Acidoză metabolică severă (pH<7,1)
- Creșterea rapidă a raportului uree/creatinina (sau ureea >30 mmol/L)
- Uremie simptomatică: encefalopatie, pericardită, hemoragie, nausee, prurit
- Oligurie/anurie

2. Supradozare cu medicamente sau toxine dializabile. Ca regulă pot fi eliminate prin metode TSR substanțe solubile în apă și slab legate de proteine.

Tabel _____ substanțe dializabile și non dializabile

medicamente/toxine dializabile	medicamente/toxine ne-dializabile
• Litium • Metanol • Etilenglicol • Salicilate • Barbiturate • Metformin • Aminoglicozide, metronidazol, carbapeneme, cefalosporine, peniciline	• Digoxin • Antidepresante triciclice • Fenitoin • Gliclazid • Beta-blocante • Benzodiazepine • Macrolide • Quinolone • Warfarin

3. Sepsis sever. Există un interes recent față de hemofiltrarea aplicată în eliminarea mediatorilor inflamației în sepsis sever/șoc septic.

Tipuri de TSR aplicate în terapie intensivă/reanimare

1. Hemodializă intermitentă

2. Terapii de substituție continue

- Hemofiltrare veno-venoasă continuă
- Hemodializă veno-venoasă continuă
- Hemodiafiltrare veno-venoasă continuă

- o Ultrafiltrare continuă lentă
- o Hemofiltrare continuă arteriovenoasă

3. Terapii hibrid (Dializa susținută de eficiență-jasă)

Diferențele functionale dintre tehnicile enumerate pot fi clasificate în termeni de mecanism al eliminării solutului și durata tratamentului

1. Mecanismul eliminării solutului (filtrare versus dializă)

- **Hemofiltrarea** - implică pomparea sîngelui printr-o sistemă extracorporeală care încorporează o membrană semi-permeabilă. Presiunea hidrostatică creată în partea sanguină a filtrului inițiază mișcarea apei plasmatică prin filtru. Acest proces se referă la ultrafiltrare. Moleculele mici (<50000 Daltoni) traversează membrana împreună cu apa printr-un proces de convecție. Lichidul ultrafiltrat este aruncat și este substituit în dependență de balanța fluidică necesară.

Sînge	Filtrat
Presiune hidrostatică pozitivă	presiune hidrostatică negativă

- **Hemodializa** - sîngele este pompat printr-o sistemă extracorporeală care încorporează un dializator. În dializator, sîngele este separat de soluția cristalină (dializat) printr-o membrană semipermeabilă. Soluția se mișcă prin membrana semipermeabilă în direcția gradientului de concentrație dintr-un compartiment în altul, respectînd legile Fick ale difuziei. Spre exemplu bicarbonatul se mișcă dinspre dializat spre sînge, în timp ce ureea și potasiul se mișcă din sînge spre dializat. Pentru a menține gradientul de concentrație și prin aceasta de a mări eficiența sistemului, dializatul este pus în flux contracurent cu fluxul sanguin. Atunci cînd eliminarea apei este necesară presiunea în partea sanguină a membranei trebuie sporită, forțînd moleculele de apă să treacă în dializat.

sînge	dializat
soluție de dializat	

Durata tratamentului (continuu versus intermitent)

Hemodializa intermitentă implică dializa cu fluxuri înalte pentru perioade definite de timp (3-5 ore) de 3 ori pe săptămînă. Fluxul rapid și scăderea rapidă a osmolalității o face metoda potrivită doar pentru pacienții stabili hemodinamic. Această metoda este de bază în insuficiența renală cronică.

TSR continuă implică filtrarea/și sau dializa continuă. Permite un management lichidian mai bun și cauzează dereglări hemodinamice mai puțin exprimate. În schimb este mai scumpă decât varianta intermitentă. Există unele dovezi care ar sugera că metodele continue sunt superioare celor intermitente la pacienți cu sepsis, instabilitate hemodinamică, traumă craniană.

Dializa susținută de eficiență joasă (Sustained low efficiency dialysis) este un exemplu de terapie hibrid care îmbină logistica și avantajele de cost cu stabilitate hemodinamică relativă. Tratamentele sunt intermitente, dar zilnice și cu durată mai mare.

Complicațiile TSR

- Complicații legate de cateterul venos central
- Instabilitate hemodinamică
- Embolie aeriană
- Consumul trombocitelor
- Hemoragie
- Disbalanșă electrolitică
- Hypotermie
- Efectele secundare ale anticoagulării (hemoragie, trombocitopenia indusă de heparină)