



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ

METODE DE EPURARE EXTRARENALĂ
LA NOU-NĂSCUT ȘI SUGAR

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Univ. DOINA ANCA PLEȘCA

DOCTORAND:

Dr. DOGARU (căs. BIZUBAC) ANA MIHAELA

BUCUREȘTI

2022

Cuprinsul rezumatului tezei de doctorat

Cuprinsul rezumatului tezei de doctorat.....	i
Cuprinsul tezei de doctorat.....	ii
Introducere.....	iv
Capitolul I- PARTEA TEORETICĂ.....	1
Capitolul II- PARTEA SPECIALĂ.....	6
1. Ipoteze de lucru și obiective generale.....	6
2. Analiza și prelucrarea statistică.....	7
2.1 Lotul de studiu.....	7
2.2 Distribuția pe ani a procedurilor de substituție renală.....	8
2.3 Etiologia IRA în lotul de studiu.....	8
2.4 Rata de supraviețuire în lotul de studiu.....	10
2.5 Antecedente fiziologice.....	11
2.6 Vârsta pacienților.....	12
2.7 Dializa peritoneală- Tehnica.....	12
2.8 CRRT- Tehnica.....	12
2.9 Durata procedurii de substituție renală acută.....	13
2.10 Greutatea pacientului la inițierea terapiei de substituție renală.....	14
2.11 Încărcarea lichidiană („Fluid overload” FO).....	15
2.12 Aspecte clinice.....	15
2.13 Aspecte paraclinice.....	16
2.14 Ventilația mecanică.....	19
2.15 Medicația și nutriția.....	19
2.16 Complicațiile procedurilor de substituție renală acută.....	20
2.17 Terapii extracorporeale asociate.....	21
3. Concluzii și contribuții personale.....	22
4. Limitări.....	23
5. Pentru viitor.....	23
Bibliografie selectivă.....	25
Lucrări științifice publicate.....	28

Cuprinsul tezei de doctorat

Lucrări științifice publicate.....	v
Listă Figuri.....	vii
Listă Tabele.....	x
Abrevieri.....	xiii
Introducere.....	xvii
Capitolul I- PARTEA TEORETICĂ.....	1
1. Definiție.Terminologie.....	1
2. Particularitățile nou născutului.....	2
3. Diagnosticul insuficienței renale acute la nou-născut.....	3
4. Etiologia insuficienței renale acute la nou-născut.....	6
5. Managementul insuficienței renale acute la nou-născut.....	17
5.1 Dializa peritoneală.....	18
5.1.1 Tehnica.....	20
5.1.2 Complicațiile dializei peritoneale.....	23
5.1.3 Monitorizarea dializei peritoneale.....	25
5.2 CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy).....	25
5.2.1 Principiile terapiei de substituție renală continuă (CRRT).....	26
5.2.2 Sistemul CRRT.....	27
5.2.3 Accesul vascular în CRRT.....	28
5.2.4 Aspecte tehnice.....	29
5.2.5 Prescripția în CRRT.....	30
5.2.6 Medicația anticoagulantă.....	31
5.2.7 Medicația și nutriția.....	36
5.2.8 Complicații în CRRT.....	37
5.2.9 Indicațiile CRRT.....	37
5.2.9.1 CRRT în chirurgia cardiovasculară.....	37
5.2.9.2 CRRT în sepsis.....	37
5.2.9.3 CRRT pentru hiperamoniemie.....	38
5.3 Terapii extracorporeale asociate.....	38
5.3.1 ECMO și CRRT.....	38
5.3.2 Terapia de absorbție a citokinelor și CRRT.....	40
5.3.3 Terapie de substituție hepatică și CRRT.....	41

6. Etica în terapia de substituție renală.....	41
Capitolul II- PARTEA SPECIALĂ.....	42
7. Ipoteze de lucru și obiective generale.....	42
8. Analiza și prelucrarea statistică.....	43
8.1 Lotul.....	44
8.2 Distribuția pe ani a procedurilor de substituție renală acută.....	45
8.3 Diagnosticul principal în terapia de substituție renală acută.....	46
8.4 Rata de supraviețuire în terapia de substituție renală acută.....	52
8.5 Antecedente fiziologice.....	53
8.6 Vârsta pacienților.....	60
8.7 Dializa peritoneală- Tehnica.....	62
8.8 CRRT- Tehnica.....	63
8.9 Durata procedurii de substituție renală acută.....	69
8.9.1 DP.....	72
8.9.2 CRRT.....	74
8.10 Aspecte clinice.....	76
8.11 Aspecte paraclinice.....	94
8.12 Ventilația mecanică.....	133
8.13 Medicația și nutriția.....	137
8.14 Complicațiile terapiei de substituție renală acută.....	146
8.15 Terapii extracorporeale asociate.....	148
9. Concluzii și contribuții personale.....	150
10. Limitări.....	151
11. Pentru viitor.....	152
Anexe- Istorie în imagini.....	153
Bibliografie.....	154

Introducere

Insuficiența renală acută (IRA) are o incidență în populația pediatrică de până la 5%, însă în cazul pacienților internați în unitățile de terapie intensivă poate ajunge până la 50% [1]. O categorie aparte o reprezintă nou-născutul, la care, diagnosticul și tratamentul IRA reprezintă o continuă provocare. Acest fapt este consecința variabilității funcției renale în raport cu vârsta de gestație și vârsta postnatală.

Multă vreme dializa peritoneală a fost singura modalitate de substituție renală acută. În ultimul timp, în țările dezvoltate, este utilizată tot mai frecvent terapia de substituție renală continuă (Continuous Renal Replacement Therapy-CRRT) în timp ce dializa peritoneală a rămas o opțiune în special pentru substituția renală cronică sau în cazul pacienților cu greutate foarte mică la care nu este posibil din punct de vedere tehnic inițierea CRRT.

Începând cu anul 2015, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Sklodowska Curie" din București este singurul centru din sud-estul Europei în care se practică CRRT la nou-născut. Ideea studiului de față a venit din dorința de a aprofunda și de a îmbunătăți tehnicile de substituție renală. Din cunoștințele noastre nu există un studiu similar, care să includă nou-născuți și sugari, desfășurat în ultimii ani în această parte a Europei. Câteva date despre CRRT la nou-născut sunt furnizate de către Registrul prospectiv al terapiei de substituție renală continuă pediatrică (The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy-ppCRRT) [2].

Lucrarea de față este alcătuită din două părți, o parte teoretică și o parte specială. Prima parte cuprinde prezentarea pe scurt a particularităților de diagnostic a IRA la nou-născut și sugar, principalele etiologii ale IRA la această categorie de vârstă și terapia de substituție renală. Sunt descrise principiile, modalitățile tehnice, parametrii de dializă, monitorizarea, complicațiile dar și anumite particularități ale metodelor de substituție renală în funcție de etiologia IRA. Pentru CRRT, tehnica și prescripția au fost preluate și adaptate pornind de la experiența dobândită în cazul adulților. În prezent, la nivel internațional, nu există reglementări în ceea ce privește utilizarea CRRT la nou-născut. Dificultățile tehnice continuă să existe și se fac eforturi deosebite pentru crearea unor echipamente dedicate acestor pacienți.

În partea specială se face o analiză în detaliu, comparativ, a terapiei clasice de substituție renală (dializa peritoneală) versus CRRT. Progresele realizate în chirurgia cardiovasculară au creat o nouă categorie de pacienți care a dezvoltat IRA și care a necesitat măsuri extensive de terapie intensivă. S-a analizat lotul pacienților care au dezvoltat IRA

după intervenții chirurgicale cardiovasculare și s-a încercat să se stabilească factorii de risc pentru dezvoltarea IRA, metoda optimă de substituție renală, particularitățile tehnice și evoluția ulterioară a acestor pacienți. Au fost analizate și alte tehnici revoluționare de terapie intensivă (oxigenarea prin membrană extracorporală- ECMO și filtru de citokine) folosite împreună cu CRRT.

Concluziile acestui studiu vor contribui la o mai bună îngrijire a nou-născuților și sugarilor cu IRA. Tratatamentul IRA reprezenta până de curând o verigă lipsă în îngrijirea nou-născutului cu afecțiuni critice. Perfecționarea tehnicilor de substituție renală și instituirea precoce a acestei terapii va crește rata de supraviețuire a acestor pacienți. În practică, de cele mai multe ori, această tehnică era folosită „ca ultimă soluție” terapeutică.

Capitolul I- PARTEA TEORETICĂ

Insuficiența renală acută (IRA) reprezintă o reducere acută a funcției renale, urmată de retenție progresivă a creatininei și produșilor azotați, fiind imposibilă reglarea homeostaziei fluidelor și electroliților. În cazul nou-născuților, diagnosticul IRA este uneori dificil de stabilit datorită particularităților acestora legate de fluxul sangvin renal, rata filtrării glomerulare, valorile ureei și creatininei serice și de capacitatea de concentrare a urinei care sunt într-o permanentă modificare.

O analiză complexă realizată de The Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) a stabilit că incidența IRA este mare în populația neonatală (30% din nou-născuții spitalizați în centre de nivel terțiar) și se asociază cu mortalitate crescută [3]. Etiologia disfuncției renale la această populație este reprezentată în 85% din cazuri de evenimente prerenale. În același timp, se cunoaște că 20-25% din medicația prescrisă în secțiile de terapie intensivă pediatrică are potențial nefrototoxic [4].

O categorie importantă este reprezentată de *IRA după intervențiile chirurgicale cardiovasculare*. Datele actuale arată o incidență globală a IRA după intervențiile chirurgicale cardiovasculare de 30-40% din cazuri [5]. În cazul nou-născuților procentul este mai mare, ajungând la 64% [6] și chiar 71% [7], în funcție de complexitatea intervenției chirurgicale. Terapia de substituție renală este necesară numai la 1% din pacienții pediatrici operați, însă poate ajunge la 10% în cazul populației neonatale [7].

Sepsisul reprezintă o altă etiologie importantă pentru IRA. IRA se întâlnește la 26% dintre pacienții neonatali cu sepsis iar mortalitatea poate ajunge la 70% [8].

Sindromul de compartiment abdominal poate determina IRA în primul rând prin scăderea fluxului arterial și venos renal ce asociază congestie și edem renal, iar în plan secund apare un efect compresiv direct asupra rinichilor. La nivelul acestora se regăsește astfel o dublă injurie, așa zisul “sindrom de compartiment inclus în alt compartiment” [9].

Excesul de fluide („fluid overload”-FO), indiferent dacă este produs sau nu de o disfuncție renală, poate degrada funcția renală prin apariția de edem interstițial renal, cu creșterea presiunii venoase renale și scăderea fluxului arterial renal. Este important să se cunoască procentul încărcării lichidiene (FO) [10][11]. Când valoarea FO depășește 20% se asociază mortalitate crescută așa cum reiese dintr-un studiu realizat de Registrul prospectiv al terapiei de substituție renală continuă pediatrică (The Prospective Pediatric Continuous

Renal Replacement Therapy- ppCRRT) [12]. Se pare că mortalitate crește cu 3% pentru fiecare 1% „fluid overload” [13]. Piggot și colab. susțin că un procent al FO mai mare de 30% se asociază cu mortalitate de 100% [14]. Cele mai recente recomandări sunt, ca până la întrunirea criteriilor KDIGO (Kidney Diseases Improving Global Outcomes) pentru diagnosticul IRA, să se ia în considerare că mici variații în FO pot fi un semnal de alarmă și să se inițieze precoce tratamentul diuretic sau terapia de substituție renală [7].

Incidența IRA la pacienții cu *encefalopatie neonatală postasfrixică* este de 41,6%, așa cum reiese din analiza AWAKEN [15], însă sunt autori care susțin că până la 70% din nou-născuții cu asfizie perinatală pot dezvolta IRA de diferite grade [16].

Prematurii reprezintă o altă categorie cu risc crescut pentru apariția IRA. Se cunoaște că nefrogeneza continuă și la 40 zile după o nașterea prematură însă morfologia nefronilor este anormală într-un procent ridicat [17][18]. IRA se regăsește în asociere cu multe dintre patologiiile specifice prematurității. Astfel, incidența IRA în cazul nou-născuților cu PCA este de 20-40% [19], mai mult de 50% dintre prematurii cu hemoragie cerebrală vor dezvolta IRA [20] și 50% din prematurii cu EUN pot să dezvolte IRA [21][22]. Mulți autori au găsit o asociere strânsă între IRA și boala pulmonară cronică [23]. Alți autori susțin că retinopatia de prematuritate și IRA au mecanisme similare de apariție explicate prin microangiogeneza cauzată de specii reactive de oxigen și VEGF (vascular endothelial growth factor) [24].

În perioada neonatală, IRA apare foarte rar ca patologie unică. De cele mai multe ori IRA face parte dintr-un ansamblu de afecțiuni multiorganice. Strategia terapeutică, în acest context, vizează mai multe domenii. În prima etapă se încearcă tratamentul specific al cauzei care a dus la IRA. Apoi o atenție sporită se acordă managementului fluidelor și electroliților, suportului nutrițional și ajustării medicației în funcție de rata filtrării glomerulare.

Terapia de substituție renală este instituită atunci când tratamentul medical a eșuat. Se apreciază că în populația pediatrică cu IRA, aproximativ 5,8% dintre pacienți necesită terapie de repleție renală [25]. La nou-născuți, procentul poate ajunge la 10% în funcție de etiologia IRA [7]. O analiză extinsă ESCAPE Network din 2019 care a cuprins 35 de centre de Nefrologie Pediatrică din Europa concluziona că cele mai utilizate metode de substituție renală acută sunt dializa peritoneală (DP) 39.4% și terapia de substituție renală continuă (Continuous Renal Replacement Therapy- CRRT) 38.2%, urmate de hemodializă 22.4% [26].

Dializa peritoneală la nou-născut și sugar presupune o tehnică similară cu procedura utilizată în cazul adultului, dar adaptată greutateii mai mici a pacientului. O serie de patologii reprezintă contraindicațiile absolute ale dializei peritoneale. Este vorba despre: defectele

congenitale ale diafragmului și defectele peretelui abdominal (omfalocelul, gastroschizisul, extrofia de vezică). Procedura se va realiza cu precauție în cazul pacienților cu drenaj ventriculo-peritoneal, sindrom "Prune belly", abdomen acut, intervenții chirurgicale recente abdominale sau insuficiență respiratorie în absența ventilației mecanice [27]. De asemenea această procedură are eficacitate redusă în cazul pacienților cu debit cardiac scăzut (" low cardiac output") când circulația splahnică este compromisă. Prezența orificiilor artificiale de tipul gastrostomelor, ileostomelor, colostomelor sau vezicostomelor nu reprezintă contraindicații pentru efectuarea dializei peritoneale.

Terapia de substituție renală continuă (Continuous Renal Replacement Therapy- CRRT) este utilizată în terapia adultului începând cu anul 1977, iar în anul 1985 a fost raportat primul pacient nou-născut la care s-a practicat hemofiltrare arteriovenoasă continuă- (continuous arteriovenous hemofiltration- CAVH) (Ronco C-Vicenza, Italia). Ulterior, tehnica a fost îmbunătățită prin introducerea în circuit a unei pompe de sânge care extrage sângele în circuit, astfel că nu a mai fost necesar gradientul arterio-venos. Acest lucru a permis simplificarea tehnicii, utilizându-se doar abord vascular venos. Cu timpul s-au dezvoltat echipamente tot mai performante. Inițial, pentru uzul pediatric, s-a încercat montarea unor circuite pediatrice în echipamentele pentru adulți. În 2015 este publicat primul caz al unui nou născut la care s-a utilizat un echipament special creat pentru această categorie de vârstă și de atunci există o permanentă preocupare în această direcție [28]. Din nefericire, inițierea terapiei de substituție renală continuă (CRRT) la nou-născuți și sugari mici este asociată cu o serie de dificultăți tehnice legate în special de abordul vascular și există foarte puține centre la nivel internațional în care se realizează această procedură.

Scopul terapiei de substituție renală continuă este de a imita rolul rinichiului, eliminând substanțele toxice produse și fluidele care s-au acumulat în exces. Se utilizează o membrană semipermeabilă, care permite trecerea apei și a moleculelor cu greutate moleculară mică spre medie în funcție de un gradient de concentrație și/sau presional. Odată cu substanțele dizovate nedorite se extrag și alte substanțe utile organismului. Acestea împreună cu o parte din apa extrasă sunt reintroduse în organism folosind soluția de înlocuire („replacement”). Există mai multe subcategorii ale CRRT, ilustrate în [Figura 1].

- **Ultrafiltrare lentă continuă (Slow continous ultrafiltration- SCUF).** În această tehnică se utilizează doar ultrafiltrarea, fără înlocuirea lichidului. Este indicată în tratamentul supraîncărcării lichidiene refractare, cu sau fără disfuncție renală.

- *Hemofiltrare veno-venoasă continuă (Continuous veno-venous hemofiltration- CVVH).* Această tehnică se caracterizează printr-un clearance crescut al substanțelor dizolvate și necesită fluid de înlocuire („replacement”).
- *Hemodializă veno-venoasă continuă (Continuous veno-venous hemodialysis- CVVHD).* Această tehnică folosește un proces de difuziune, adică mișcarea moleculelor transmembranar în funcție de un gradient de concentrație realizat de fluidul de dializă.
- *Hemodiafiltrare veno-venoasă continuă (Continuous veno-venous hemodiafiltration- CVVHDF).* Pentru realizarea acestei tehnici este necesar atât fluid de dializă cât și fluid de înlocuire.

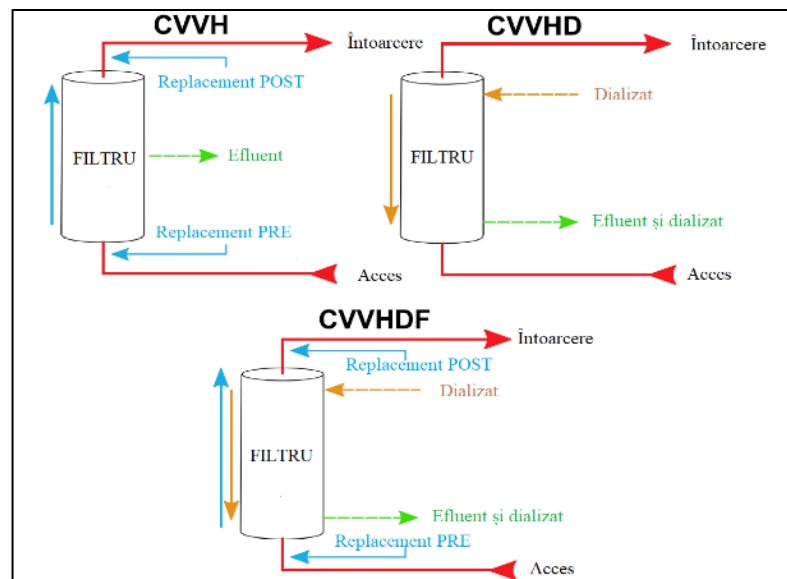


Figura 1: Diagrama schematică a principalelor modalități terapeutice folosite în CRRT.
 CVVH (Continuous veno-venous Hemofiltration). CVVHD (Continuous veno-venous hemodialysis).
 CVVHDF (Continuous veno-venous hemodiafiltration).
 (Adaptare după Sethi SK [29])

Succesul CRRT depinde în mare măsură de accesul vascular. Este preferată vena jugulară internă, mai ales dreapta pentru că este mai largă și are un traiect direct în vena cavă superioară [29]. Venele femurale sunt a doua opțiune pentru că, deși sunt mai accesibile, au un potențial mai mare de recirculare, interferă cu mișcarea pacientului și cu creșterea presiunii intrabdominale. De asemenea, se pare că prezintă un risc mai crescut de infecții și tromboze [30].

Prescripția este uneori dificil de stabilit și este adaptată în funcție de patologie și caracteristicile pacientului. Valorile folosite în practica pediatrică sunt extrapolate de la adult. Astfel: *rata fluxului sangvin* (“Blood flow rate”) este cuprinsă între 3-10 ml/kg/min [29], *rata dializatului* se situează în jurul valorii de **15-25 ml/min/m²** [8] sau **2,5-3 l/1.73 m²**, *rata de înlocuire* este de **20-30 ml/kg/oră** [8], *doza de efluent* care reprezintă în practică

clearance-ul substanțelor cu greutate moleculară mică precum ureea, este de **20-25 ml/kg/oră** [30][31], „*fluid removal*” este de **0.5–2 mL/kg/h** sau 1–3% din volumul de sânge/oră, *rata ultrafiltrării* este de **10-20 ml/kg/oră** [30]. Toate acestea trebuie să conducă la o *fracția de filtrare* (fracțiunea apei care este scoasă din sânge) mai mică de 20-25%, evitându-se hemoconcentrația și riscul de trombi în circuit [32].

Anticoagularea sistemului reprezintă un alt factor important de care depinde succesul procedurii CRRT. Trombii din circuitul extracorporeal pot fi mici, reducând clearance-ul substanțelor sau majori ducând la compromiterea filtrului și implicit a circuitului [33]. Atât la adult, cât și la copii s-au încercat numeroase strategii de a încetini formarea trombilor în circuit prin modificări ale tehnicii (flux de sânge adecvat, scăderea hemoconcentrației în filtru) dar și diferite metode de anticoagulare (heparina nefracționată administrată sistemic, citratul regional, prostaciclina, bilavirudina sau argatroban) [34][35][36].

CRRT nu este o procedură lipsită de riscuri. Hipotensiunea arterială este cea mai frecventă complicație (30% din cazuri [37]) și reprezintă scăderea TA medii cu 20 mmHg față de valoare anterioară în primele 60 min de la conectare. În timpul CRRT mai pot apare dezechilibre hidroelectrolitice (hipocalcemie, hipopotasemie, hipofosfatemie), complicații legate de cateterul de dializă, complicații legate de tratamentul anticoagulant și infecții. Mortalitatea globală în caz IRA este de 15,3%, iar pentru populația pediatrică poate ajunge la 42% [38]. Atunci când se utilizează CRRT la prematuri, mortalitatea poate ajunge la 85% [55].

Utilizarea în asociere a diferitelor terapii extracorporeale este o practică care a intrat în uz abia în ultimii ani, pentru că se încercă salvarea unor pacienți până de curând catalogați ca fiind „fără șansă”. Cea mai frecventă asociere este ECMO (oxigenarea prin membrană extracorporeală) și CRRT. Se estimează că între 25-68 % dintre pacienții pe ECMO au nevoie și de terapie de substituție renală [39][40]. La mai mult de 50% dintre aceștia indicația a fost de supraîncărcare lichidiană („fluid overload”) [41]. Există mai multe modalități tehnice de a utiliza concomitent ECMO și CRRT, fie folosind accese vasculare separate, fie inserând aparatul CRRT în circuitul ECMO la diferite niveluri. În meta-analiza sa, Chen remarcă faptul că asocierea ECMO și CRRT crește riscul hemolizei în circuitele extracorporeale [42][43]. Este dovedit că folosirea CRRT în ECMO se asociază cu creșterea necesarului suportului inotropic și a necesarului de transfuzii cu produse de sânge [44][45].

Filtrul de citokine reprezintă o altă terapie extracorporeală și este utilizat cu rezultate bune în circuitul de hemodiafiltrare [46], după filtrul de dializă, pentru pacienți cu afectare infecțioasă sau hepatică de diferite etiologii. Studiile au arătat o bună absorbție a bilirubinei,

[47][48], citokinelor pro și antinflamatorii după bypass-ul cardiopulmonar [49], toxinelor bacteriene, mioglobinei și complementului activat. Îngrijorarea este că absoarbe și substanțe terapeutice precum prostaglandina sau antibiotice și trebuie monitorizat nivelul seric al acestora acolo unde este posibil [50].

Terapia de substituție renală este însoțită și de o serie de dileme etice. Uneori decizia de inițiere este dificilă în fața unui pacient cu comorbidități care afectează supraviețuirea și calitatea vieții, însă potrivit Codului de Deontologie medicală, “Actul profesional și întreaga activitate a medicului se vor exercita, respectiv desfășura fără niciun fel de discriminare, inclusiv în ceea ce privește starea de sănătate sau șansele de vindecare ale pacientului “. De asemenea, întreruperea terapiei dovedită ineficientă este o decizie dificilă în egală măsură. În România se interzice medicului să întrerupă viața unui pacient aflat în stadiul terminal al bolii, indiferent de costuri. Se impune pentru viitor, elaborarea unor protocoale de începere și sistare a terapiei de repleție renală acută.

Capitolul II- PARTEA SPECIALĂ

1. Ipoteze de lucru și obiective generale

În Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii ”Maria Sklodowska Curie”- Secția de Terapie Intensivă Nou-Născuți se îngrijesc nou-născuți cu insuficiență renală acută, care primesc atât tratament medicamentos cât și terapie de substituție renală. Ideea acestui studiu observațional a venit din dorința de a aprofunda această patologie și de a îmbunătăți tehnicile de substituție renală continuă aflate încă în stadiul de pionierat la această categorie de vârstă. Prin stabilirea unor parametri și calcularea unor scoruri de risc, acest studiu creează premisele unei terapii eficiente prin inițierea precoce, îmbunătățirea tehnicii de substituție renală și a tratamentului asociat.

1.1 Metodologia generală a cercetării

Cercetarea de față reprezintă un studiu observațional descriptiv, nerandomizat, atât retrospectiv cât și prospectiv. În această anchetă au fost înrolați pacienți din Clinica de Terapie Intensivă Nou Născuți a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii ”Maria Sklodowska Curie” București, la care s-a practicat terapie de substituție renală în perioada ianuarie 2013 – iunie 2021.

Pentru selecția pacienților au fost aplicate următoarele criterii:

Criteria de includere:

- terapie de substituție renală – dializă peritoneală și/sau CRRT
- durata procedurii mai mare de 6 ore
- procedură realizată în Secția de Terapie Intensivă Nou Născuți „M.S.Curie”

Criteria de excludere:

- durata terapiei mai mică de 6 ore

Colectarea datelor a fost efectuată pe baza datelor medicale din foile de observație, din sistemul informatic al spitalului și datelor din istoricul echipamentului CRRT.

1.2 Obiective

Aspectele urmărite au fost: stabilirea etiologiei IRA, influența patologiei asupra apariției IRA, stabilirea celei mai eficiente metode de terapie de substituție renală acută, influența aspectelor tehnice ale procedurii asupra supraviețuirii, stabilirea incidenței complicațiilor, rolul tratamentului medicamentos și substitutiv în terapia de epurare extrarenală.

Obiectivele generale constau în diagnosticarea precoce a IRA, instituirea precoce a terapiei de substituție renală și totodată îmbunătățirea tehnicii de substituție renală.

2. Analiza și prelucrarea statistică

Prelucrarea și interpretarea statistică a datelor obținute a fost realizată cu ajutorul programelor Microsoft Excel 2007 (o parte din grafice pentru statistica descriptivă), SPSS Statistics 15.0.0 (SPSS Inc- 2006 pentru analiza ANOVA, Crosstabulation- Chi pătrat, Kaplan Meier și o parte din grafice) și MedCalc 14.8.1 (MedCalc software- 2014 pentru analiza ROC și calculul estimativ al riscului OR). O valoare $p < 0.05$ a fost considerată relevantă din punct de vedere statistic. Specificăm că denumirile de **valoare p** și **Sig** sunt similare și reprezintă semnificația statistică.

2.1 Lotul de studiu

Metodele de terapie de epurare extrarenală utilizate în Secția de Terapie Intensivă Nou-Născuți- SCUC “M.S.Curie” sunt dializa peritoneală (DP) și terapia de substituție renală continuă (Continuous Renal Replacement Therapy- CRRT).

Dintre tipurile de CRRT s-a utilizat doar hemodiafiltrarea veno-venoasă continuă (Continuous Venous Hemodiafiltration- CVVHDF). Au fost excluși din studiu 2 pacienți care au avut durata CRRT mai mică de 6 ore (un pacient a avut CRRT intraoperator cu filtrul de diafiltrare montat în circuitul ECMO timp de 60 min, al doilea pacient a decedat

la 2 ore după inițierea procedurii CRRT). Astfel că, în studiu au fost incluși 34 pacienți dintre care 6 pacienți au făcut DP și 28 pacienți au făcut CRRT. Doi dintre pacienții cu CRRT au necesitat câte două sesiuni de CRRT separate în timp, deoarece în evoluția bolii a survenit o complicație care a determinat inițierea unei noi proceduri CRRT. Dintre pacienții cu CRRT, 8 pacienți au făcut inițial DP, însă întrucât aceasta a fost ineficientă, s-a continuat cu CRRT. Precizez că într-o primă etapă am analizat un lot de 44 proceduri, astfel: DP (6 cazuri), DP care s-a continuat cu CRRT notat DP-CRRT (8 cazuri) și CRRT (30 cazuri). Am încercat să stabilim dacă există corelații între anumiți factori și ineficiența procedurii DP-CRRT. În a doua parte a studiului cele 44 proceduri au fost împărțite în două loturi DP (14 cazuri) și CRRT (30 cazuri). Am făcut această împărțire pentru a putea analiza și eventualii factori de risc (OR – Odd Ratio) pentru cele două metode terapeutice și/sau alte analize statistice.

S-a constatat că CRRT a fost procedura de substituție renală utilizată cel mai frecvent (68,18%).

2.2 Distribuția pe ani a procedurilor de substituție renală

În [Figura 2] este ilustrată distribuția pe ani a procedurilor de substituție renală și se constată modificarea abordării terapiei de substituție renală. Astfel, dacă până în anul 2015 era utilizată exclusiv dializa peritoneală, în prezent CRRT reprezintă tehnica de primă intenție pentru substituția renală acută.

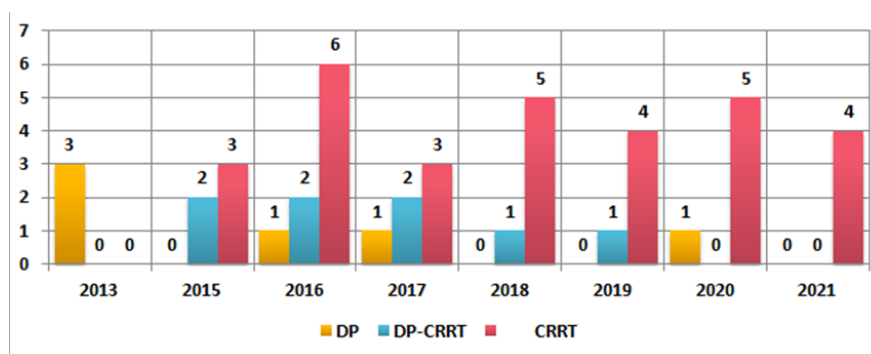


Figura 2: Distribuția pe ani a procedurilor de substituție renală
DP- dializa peritoneală, DP-CRRT- dializa peritoneală urmată de CRRT, CRRT- hemodiafiltrare

2.3 Etiologia IRA în lotul de studiu

Afectarea renală survenită la nou-născuții și sugarii care necesită terapie de substituție renală poate avea diferite etiologii, o categorie importantă fiind reprezentată de patologia cardiacă. Astfel, în studiul de față 56,8% din totalul procedurilor de substituție renală au fost realizate pacienților care au suferit o intervenție chirurgicală cardiovasculară [Figura 3a].

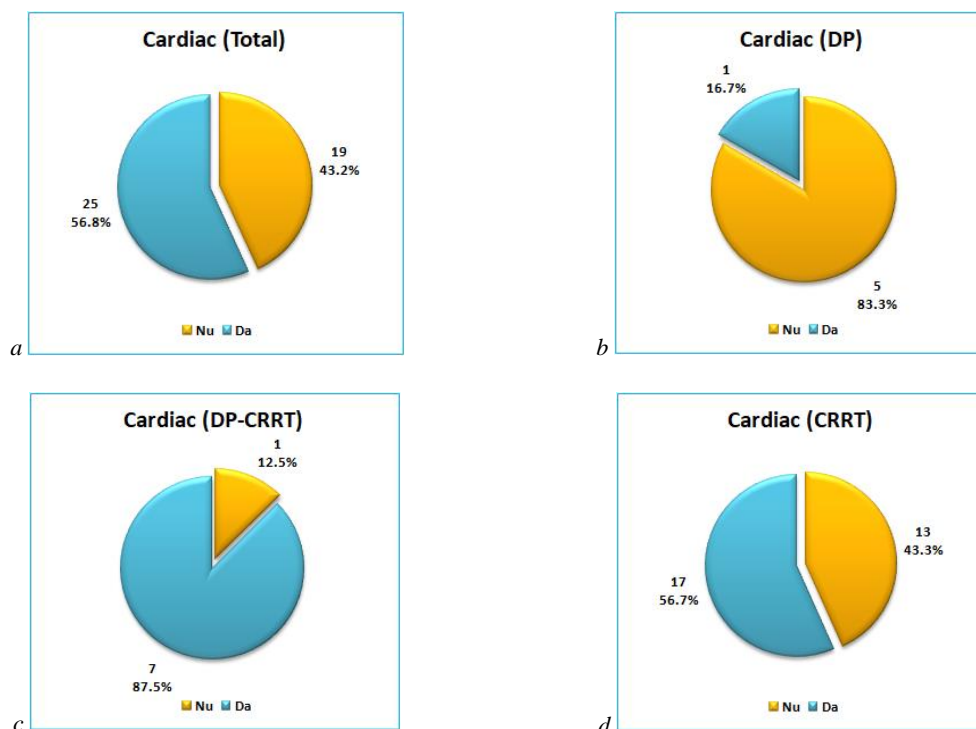


Figura 3: Distribuția procedurilor de substituție renală în funcție de statusul cardiac:
a-total, b-DP, c-DP-CRRT, d-CRRT
DP- dializa peritoneală, DP-CRRT- dializa peritoneală urmată de CRRT, CRRT- hemodiafiltrare

DP s-a dovedit ineficientă pentru pacienții cu patologie cardiacă (patologia cardiacă a reprezentat doar **16,7 %** din DP [Figura 3b], în schimb pacienții care au beneficiat de DP, dar care s-a dovedit ineficientă și care au fost convertiți în CRRT au avut patologie cardiacă în **87,5%** din cazuri [Figura 3c]). Acest aspect poate să fie explicat prin apariția unui debitul cardiac scăzut și scăderea perfuziei mezenterice. Dintre pacienții la care s-a utilizat CRRT, **56,7%** au avut patologie cardiacă [Figura 3d] și s-a constatat o corelație statistică pozitivă între prezența patologiei cardiace și CRRT ca metodă utilizată de substituție renală acută (Sig = 0.030).

Apariția IRA în lotul pacienților cu patologie cardiacă s-a corelat cu gradul de complexitate al malformației cardiace. Riscul operator individual a fost clasificat în 6 categorii utilizând scorul RACHS-1 (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1) [51][52][53]. Scor 1-2 reprezintă risc scăzut, scor 3-4 risc mediu și scor 5-6 risc crescut. S-a constatat că cele mai multe proceduri de substituție renală s-au efectuat pentru patologiele cardiace cu risc mediu și numărul de proceduri CRRT a fost direct proporțional cu scorul RACHS-1 [Figura 4].

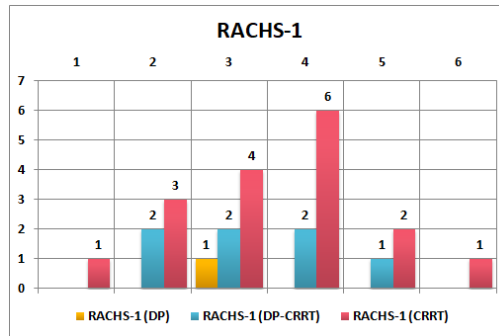


Figura 4: Distribuția procedurilor de substituție renală în funcție de scorul RACHS-1
 DP- dializa peritoneală, DP-CRRT- dializa peritoneală urmată de CRRT, CRRT- hemodiafiltrare

Gradul de complexitate al malformației este transpus în durata intervenției chirurgicale. Analizând timpul de circulație extracorporeală (CEC) și timpul de clampare a aortei, a reieșit că pacienții incluși în lotul de studiu au avut media timpului de CEC de **185,39 min** [36-341 min] și media timpului de clampare a aortei de **110 min** [3-186 min]. Studiile au arătat că o durată a CEC mai mare de 180 min determină IRA la aproximativ 70% din pacienți [54] iar un timp de clampare a aortei de peste 57 min determină IRA la 64% din pacienți [6]. În cazul pacienților incluși în studiul de față, care au beneficiat de CRRT, s-a constatat că ambii timpi operatori au fost mai prelungiți comparativ cu timpii operatori ai pacienților la care s-a practicat DP.

43,2% din procedurile de substituție renală acută s-au practicat pacienților care au prezentat patologii diferite de cele cardiace. Doi pacienți au prezentat patologie renală primară (rinichi polichistic), restul au fost afecțiuni renale secundare. Gastroschizisul și sepsisul au reprezentat principalele diagnostice pentru care s-a efectuat terapie de substituție renală acută la această grupă de pacienți. Pentru gastroschizis s-a practicat doar CRRT, defectul de perete abdominal contraindicând efectuarea DP. Pacienții cu sepsis au beneficiat atât de DP (40%) cât și de CRRT (60%).

2.4 Rata de supraviețuire în lotul de studiu

Rata de supraviețuire a fost de **16,67%** pentru pacienții la care s-a practicat DP și de **20%** pentru pacienții la care s-a practicat CRRT. În studiul nostru, rata de supraviețuire globală (**18,18%**) este mai mică comparativ cu datele raportate în literatură. Rezultatele analizei statistice au arătat că rata de supraviețuire nu a fost influențată de diagnosticul de afectare cardiacă sau de metoda de substituție renală (Sig= 0,692 pentru DP și 0,531 pentru CRRT), cunoscându-se faptul că supraviețuirea este mai mică în cazul nou-născuților și sugarilor cu IRA după intervenții cardiovasculare și atunci când se realizează substituție renală la pacienții mai mici de 3 kg sau prematuri [7][33][55][56]. Opinia noastră este că

mortalitatea a fost crescută în lotul de studiu deoarece procedura de epurare extrarenală a fost instituită tardiv, unor cazuri foarte complexe.

2.5 Antecedente fiziologice

Aproximativ 60% din nașteri s-au realizat prin operație cezariană (83,3% pentru DP, 50% pentru DP-CRRT respectiv 56,7% pentru CRRT). Operația cezariană ar putea reprezenta un factor de risc pentru apariția IRA, dacă aceasta a avut ca și indicație o cauză medicală (patologie a mamei: hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom HELLP, etc sau patologie fetală: suferința fetală acută, macrosom, prematur). Totuși analiza statistică nu a stabilit o corelație între modul nașterii și procedura de substituție renală (Sig = 0.406). Posibil ca acest rezultat să fie în concordanță cu tendința globală de creștere a numărului de nașteri prin operație cezariană observată în ultimii ani.

Sexul masculin a fost dominant pentru toate tipurile de proceduri de substituție renală (Sig =0,05). Diferența între sexe este un fenomen comun în multe afecțiuni, atât în perioada neonatală cât și mai târziu. Se pare că și în cazul afectării renale severe, sexul masculin este mai frecvent predispus. Există numeroase studii care sugerează existența unui efect protector pentru sexul feminin urmare a producției de estrogeni [57].

SA este un factor de risc independent pentru dezvoltarea IRA. Valorile scăzute ale SA la pacienții cu IRA care au depășit perioada neonatală pot sugera că injuria renală continuă și dincolo de evenimentul hipoxic [58][59]. În lotul de studiu **69%** din pacienți au avut un SA mai mare de 7. În acest context, cel mai probabil IRA s-a datorat altor cauze și nu hipoxiei perinatale. S-a stabilit o corelație semnificativă din punct de vedere statistic între tipul de procedură și valoarea SA (Sig=0.010). Astfel că la pacienții cu SA <7 a dominat DP, în timp ce la pacienții cu SA ≥7 s-a utilizat predominant CRRT.

Pornind de la vârsta de gestație, pacienții au fost structurați în două categorii: cei cu VG < 37 săptămâni și cei VG ≥ 37 săptămâni. Prematurii au un număr mai mic de nefroni și sunt predispuși în a dezvolta IRA mult mai ușor. În lotul de studiu, un procent destul de mare a fost reprezentat de prematurii (33% respectiv 14 din 42, pentru 2 dintre pacienți nu există date). Ca urmare a greutății mici, prematurii care necesită terapie de substituție renală acută au indicație mai mult pentru DP datorită dificultăților tehnice de a realiza CRRT. În lotul studiat **83,3 %** (5 din 6) dintre cei la care s-a făcut DP erau prematurii, comparativ cu **38%** dintre cei cu CRRT (8 din 29). S-a stabilit o corelație pozitivă între prematuritate și DP și între VG ≥ 37 săptămâni și CRRT (Sig=0.016).

2.6 Vârsta pacienților

Pacienții incluși în studiu au fost împărțiți în două loturi: vârstă mai mică sau egală cu 30 zile și vârstă mai mare de 30 zile. **63%** din pacienți au fost cu vârstă mai mică de 30 zile (respectiv 28 din 44). Nu s-a putut stabili o corelație între vârsta pacientului și tipul de metodă de substituție renală utilizat (Sig=0.985). Pentru ambele categorii de vârstă s-a utilizat mai frecvent CRRT.

Rata de supraviețuire a fost mai mare în rândul pacienților cu vârstă peste 30 zile (**45,45%** respectiv 5 din 11) comparativ cu rata de supraviețuire în rândul pacienților cu vârstă mai mică de 30 zile (**10,7%** respectiv 3 din 28). Acest fapt este similar datelor raportate în literatură în care se înregistrează o mortalitate ridicată în rândul nou-născuților cu IRA la care se utilizează terapie de substituție renală acută [7][33][55].

Nici un pacient inclus în studiu cu vârstă mai mică de 30 zile l-a care s-a utilizat DP nu a supraviețuit. Acest rezultat este neașteptat deoarece în multe clinici internaționale, la nou-născuți este utilizată doar DP ca metodă de epurare extrarenală acută.

2.7 Dializa peritoneală- Tehnica

Dializa peritoneală s-a realizat utilizând catetere inserate fie la patul bolnavului de către medicul intensivist, fie intraoperator (concomitent intervenției cardiovasculare sau ulterior de către medicul chirurg de chirurgie generală).

Procedura de DP a fost făcută manual de către asistenta medicală. S-a utilizat ca și dializat glucoza în concentrație de 1,5% și 2,3%. S-a început cu **10-15 ml/kg/tură** (medie **11,9 ml/kg/tură**) și s-a crescut până la maxim **21 ml/kg/tură**. Timpul de introducere a soluției de dializat a fost în general de **10 min** dar au fost și cazuri când introducerea lichidului de dializat a durat 60 min. Timpul de contact în toate cazurile a fost de 30 min cu o singură excepție când a fost necesar să se prelungească la 60 min. Tipul de golire (timpul de drenaj) a variat pentru DP între 20-60 min cu o medie de **36,42 min** și pentru DP-CRRT între 20-30 min cu o medie de **26,66 min**.

2.8 CRRT- Tehnica

S-a folosit echipamentul *Prismaflex Gambro Set HF20, membrane AN69ST*. Setul de unică folosință HF20 este conceput special pentru tratamentul pacienților cu greutate sub 8 kg și circuitul are un volum extracorporeal de 58 ml [60]. Amorsarea circuitului („primingul”) s-a făcut utilizând ser fiziologic și apoi masă eritocitară. Încălzirea sângelui s-a făcut cu un sistem de încălzire de tip manșon Prismacomfort care s-a montat pe linia de retur, setat la temperatura de 40⁰ C. Setările echipamentului CRRT au fost stabilite de către

medicul neonatolog/ intensivist și s-au înregistrat valori similare recomandărilor din alte clinici pentru rata fluxului sangvin, doza de efluent, doza de ultrafiltrare și fracția de filtrare. În schimb pentru rata eliminării fluidului de la pacient („fluid removal”), dializat și lichidul de înlocuire („replacement”) s-au obținut valori diferite de cele recomandate, aspect explicat prin existența unei supraîncărcari lichidiene importante în lotul de studiu.

Accesul vascular pentru realizarea procedurii CRRT s-a obținut printr-un cateter dublu lumen inserat prin tehnica Seldinger la patul bolnavului, sub ghidaj ecografic. S-au folosit catetere între 6-8 Fr inserate în venele jugulare și femurale. La nici un pacient nu s-a folosit vena subclavie pentru abord. Circuitul CRRT a fost inserat în circuitul ECMO într-un singur caz. S-a constatat că inserarea cateterului pentru CRRT s-a făcut predominant la nivelul venelor femurale (36,7% VFD și 30% VFS). Venele jugulare au reprezentat a doua opțiune (20% VJID și 10% VJIS). Aceste rezultate sunt în opoziție cu ceea ce a obținut Guzzo și colab. într-o analiză extinsă a dializei acute utilizate la copii (vene jugulare interne 68,6%, venele femurale 25,7% și venele subclavii 5,7%) [26]. Sub rezerva unui consum crescut de medicație pentru sedare, am preferat acest abord care conferă o manipulare mai facilă a pacientului și o mai bună funcționare a echipamentului fără întreruperi asociate alarmelor.

Analizând statistic influența patologiei cardiace asupra abordului vascular utilizat, s-a constatat că și în cazul pacienților care prezentau patologie cardiacă s-a folosit predominant tot abordul vascular la nivelul venelor femurale (29,5 % VFD și 35,29% VFS). Nu s-a putut însă stabili o corelație între prezența patologiei cardiace și abordul vascular utilizat (Sig=0.256).

În ceea ce privește rata de supraviețuire, se remarcă faptul că pacienții care au supraviețuit au avut doar abord venos femural (66,6% VFD și 33,3% VFS), fără a se putea stabili o corelație între tipul de acces vascular și supraviețuire (Sig=0.358). Ne-am fi așteptat ca în cazul pacienților cu afectare cardiacă care asociau sindrom de debit cardiac scăzut, abordarea vaselor femurale să nu fie funcțională, totuși pacienții care au supraviețuit au avut doar catetere femurale.

2.9 Durata procedurii de substituție renală acută

Procedurile de substituție renală acută au fost întrerupte fie atunci când nu au mai fost necesare (deoarece pacientul și-a reluat diureza, produșii de retenție azotată s-au normalizat și surplusul lichidian s-a remis), fie nu a mai fost posibil din punct de vedere tehnic sau pacientul a decedat.

În lotul de studiu, DP a durat în medie **5,64 zile** iar CRRT în medie **8,63 zile**. Cea mai lungă durată a DP a fost de **18 zile**, cea mai lungă durată CRRT a fost de **20 zile** și cea mai lungă durată CRRT pentru un pacient care a supraviețuit a fost de **16 zile**.

Analizând rata de supraviețuire utilizând metoda Kaplan Meier [Figura 5] se observă că durata medie estimată pentru DP a fost de aproximativ **7 zile** iar pentru CRRT de aproximativ **10 zile**.

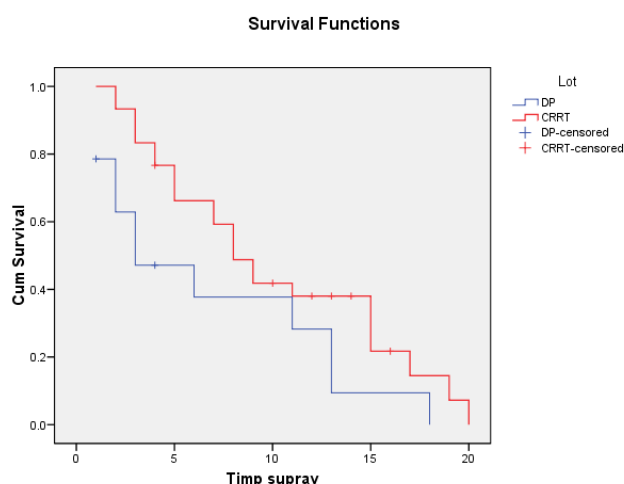


Figura 5: Supraviețuirea în terapia de substituție renală raportată la durata terapiei

Diferențele sunt semnificative din punct de vedere statistic, conform testelor din Overall Comparisons (Sig=0,055 pentru Log Rank, Sig=0.028 pentru Breslow și Sig=0.39 pentru Tarone-Ware). Se poate concluziona, în cadrul studiului de față că CRRT a fost mai eficientă comparativ cu DP.

2.10 Greutatea pacientului la inițierea terapiei de substituție renală

În lotul de studiu, la inițierea DP, pacienții au avut o greutate medie de **2946,83 g** [1200- 4860g]. Pacienții la care s-a inițiat CRRT au avut o greutate medie de **4490g** [2730- 13000 g]. În urma analizei statistice s-a constatat o corelație între greutatea la momentul inițierii procedurii și tipul de procedură folosit (Sig=0,008). Astfel DP s-a practicat pacienților cu greutate mică, la care era dificil din punct de vedere tehnic să se realizeze CRRT. Analiza ROC a greutății pacienților la momentul inițierii procedurii de substituție renală a stabilit drept criteriu de departajare pentru CRRT valoarea **GA>2670.88 g**, cu semnificație statistică (p=0,001) cu sensibilitatea de 100.00% și specificitatea 34.69%, AUC 0,681 și 95%CI AUC 0.575 - 0.774. Greutatea actuală a reprezentat greutatea pacientului anterioară retenției lichidiene la care s-a adăugat și încărcarea lichidiană.

2.11 Încărcarea lichidiană („Fluid overload” FO)

Procentul retenției lichidiene (FO) pentru toți pacienții incluși în studiu s-a calculat folosind formula: $FO = \frac{[Greutate\ actuală - Greutate\ admisie]}{Greutate\ admisie} \times 100$ [63]. Pentru procedura CRRT media FO a fost de **16,5%** iar pentru procedura DP **31,8%**.

S-a constatat o corelație între valoarea mai scăzută a FO și procedura CRRT (Sig=0,016), astfel că se poate concluziona că CRRT este o metodă mai eficientă în scăderea FO comparativ cu DP.

2.12 Aspecte clinice

În lotul studiat diureza a avut valoarea medie pentru **DP** de **2,01 ml/kg/h** [0,05-6,2 ml/kg/h], pentru **DP-CRRT** de **0,36 ml/kg/h** [0,05-0,9 ml/kg/h] și pentru **CRRT** de **0,85 ml/kg/h** [0-5,9 ml/kg/h]. În cazul grupului DP-CRRT, 4 pacienți au fost anurici iar 4 pacienți oligurici. Absența unei diureze mai mare de 1 mg/kg/oră a reprezentat unul dintre criteriile care au contribuit la decizia de a schimba procedura cu CRRT.

Pentru DP media valorilor AV în timpul procedurii a fost de **157 bătăi/min** iar pentru CRRT de **149 bătăi/min**. Există o corelație pozitivă între valorile mai mari ale AV și DP (Sig=0,002). Datele din literatură precizează că la pacienții la care s-a inițiat CRRT poate apare hipotensiune, instabilitate hemodinamică și tahicardie secundară. În studiul nostru nu s-a regăsit această asocieră. Dimpotrivă, se remarcă o creștere a valorilor AV în cazul pacienților care au beneficiat de DP. Acest aspect se poate explica prin creșterea presiunii intraabdominale și scăderea întoarcerii venoase.

Tulburările de ritm cardiac apărute la pacienții cu patologie cardiacă în special postoperator pot fi o cauză de disfuncție renală prin asincronism atrioventricular. Evaluarea tulburărilor de ritm a evidențiat că cel mai frecvent pacienții au prezentat un ritm joncțional (JET). La pacienții la care ritmul sinusal nu s-a reluat, s-a utilizat peacemaker temporar pe electrozi epicardici. S-a observat că pacienții care au beneficiat de DP au avut predominant ritm sinusal. În cazul pacienților care au avut JET sau au necesitat peacemaker temporar s-a utilizat metoda CRRT fie de primă intenție, fie după eșecul utilizării DP (DP-CRRT). Se constată că există o corelație semnificativă statistic între tipul de procedură și ritmul cardiac (Sig < 0.001). Putem concluziona că absența ritmului sinusal se asociază cu creșterea nevoii de inițiere a CRRT. Nu se poate stabili o relație cauzală directă între tulburările de ritm cardiac și apariția IRA. Cel mai probabil putem ridica suspiciunea existenței unor patologii cardiace complexe, care au necesitat intervenții chirurgicale cu timpi operatori prelungiți și

o terapie complexă postoperatorie. Un singur pacient din lotul studiat a necesitat peacemaker permanent [64].

În studiul nostru s-a constatat că hipotensiunea a apărut în toate cele trei loturi însă cel mai frecvent s-a înregistrat la pacienții la care s-a utilizat CRRT. Cea mai stabilă metodă de substituție renală din punct de vedere hemodinamic a fost DP.

2.13 Aspecte paraclinice

Metoda CRRT se asociază cu o valoare mai mică a pH-ului sangvin, care este în concordanță cu severitatea IRA, complexitatea cazului și necesitățile terapeutice (Sig<0,001).

În lotul de studiu valorile medii ale ureei serice și creatininei au fost mai scăzute în lotul celor care au beneficiat de CRRT. Se poate concluziona că CRRT este o metodă mult mai eficientă de epurare a ureei și creatininei serice comparativ cu DP. Pentru pacienții la care s-a utilizat DP dar s-a continuat cu CRRT (DP-CRRT) nivelul seric al creatininei crește sau rămâne nemodificat, acest fapt reprezentând o altă indicație către schimbarea procedurii din DP în CRRT. Creatinina serică este rapid dializabilă și nu poate fi folosită pentru estimarea remisiei IRA. Scăderea valorii serice a creatininei în timpul dializei este în schimb un indicator al eficienței procedurii.

Analizând valorile medii ale glicemiei pentru fiecare pacient inclus în studiu s-a observat că în lotul DP valoarea medie a fost de **116,28 mg/dl**, mai mare decât în lotul CRRT la care valoarea medie a fost de **102,7 mg/dl**. Deși aceste diferențe nu au semnificație din punct de vedere statistic (Sig=0,209), totuși se poate explica valoarea mai mare regăsită la lotul care a beneficiat de DP prin faptul că s-a utilizat glucoza ca dializat și astfel a crescut și valoarea serică a acesteia. Un singur pacient din lotul DP a necesitat administrarea de insulină pentru normalizarea glicemiei.

Între valorile medii ale Hb și Ht determinate la cele 3 loturi de pacienți nu s-au constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Valorile Hb și Ht au fost similare pentru toate tipurile de proceduri. Valoarea medie pentru Hb la pacienții din studiu care au beneficiat de terapie de substituție renală a fost de **11.58 mg/dl** corespunzătoare unui hematocrit mediu de **34.44%**. S-a încercat menținerea Hb și Ht în limite normale prin administrarea de masă eritrocitară. Transfuzia de sânge este o practică frecventă și necesară la nou-născuții care sunt supuși terapiei de repleție renală tip CRRT, urmare a distrugerii hemoglobinei în circuitul CRRT, a prelevării frecvente de probe de sânge, a sângerărilor repetitive secundare medicației anticoagulante și a necesității de a sprijini livrarea de oxigen în țesuturi. ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) recomandă menținerea unui

hematocrit țintă (Ht) de 40% pentru nou născuții supuși tehnicii ECMO. Nu există un consens în ceea ce privește administrarea transfuziilor în timpul procedurilor de substituție renală.

În lotul de studiu s-a constatat că necesarul cel mai mare de masă eritrocitară a fost întâlnit în grupul cu CRRT (Sig=0.954). În medie pacientul care a beneficiat de metoda CRRT a primit echivalentul a **68 ml/kg**. Singurul studiu întâlnit pe populație pediatrică la care ne-am putut raporta este cel realizat de Redant și colab. Aceștia au administrat masă eritrocitară în timpul ECMO în doze de 34 ml/kg, iar când s-a asociat ECMO și CRRT, dozele au crescut la 114 ml/kg [45].

Similar cu transfuziile de masă eritrocitară, și transfuziile de masă trombocitară sunt administrate în mod obișnuit în timpul procedurii CRRT. Acestea sunt urmare a consumului persistent de trombocite în circuitele de hemodiafiltrare la care se adaugă și consumul datorat patologiei asociate. Deoarece complicațiile hemoragice sunt o sursă importantă și frecventă de creștere a ratei de mortalitate, se recomandă menținerea numărului de trombocite la valori mai ridicate pentru pacienții cu CRRT comparativ cu alți pacienți în stare critică. ELSO recomandă menținerea unui prag al numărului de trombocite de aproximativ 100.000/ μ L.

În lotul de studiu s-a observat o valoare medie mai scăzută a numărului de trombocite în grupul pacienților la care s-a utilizat CRRT de **98,2** [10- 564] $\times 10^3/ \text{mm}^3$ comparativ cu DP sau DP-CRRT (**179** respectiv **133** $\times 10^3/ \text{mm}^3$). Există o corelație semnificativă din punct de vedere statistic (Sig < 0.001) între numărul scăzut al trombocitelor și administrarea de CRRT. Pentru menținerea numărului de trombocite la aceste valori, au fost necesare administrări de masă trombocitară. În medie s-a administrat un volum de masă trombocitară de **93,3 ml/kg**. Această valoare este mai mare comparativ cu cea obținută de Redant și colab. în studiul său. Autorii au precizat că la pacienții care au necesitat ECMO și CRRT cantitatea medie de masă trombocitară a fost de 83 ml/kg [47].

În cadrul lotului studiat s-a obținut o valoare medie a lactatului seric de **4,3 mmol/l** pentru pacienții supuși DP și **8 mmol/l** pentru cei supuși CRRT. S-a stabilit o corelație pozitivă semnificativă din punct de vedere statistic între CRRT și valorile crescute ale lactatului seric (Sig=0,001). Valoarea mai mare a lactatului în lotul pacienților care au fost supuși CRRT poate fi explicată prin existența unui debit cardiac scăzut, status postoperator și un necesar crescut al medicației inotropice și vasoactive.

S-au înregistrat valori crescute ale transaminazelor (ALT a avut o valoare medie de **298,86 U/L** la pacienții la care s-a practicat DP și **244,77 U/L** la cei care au beneficiat de CRRT; AST a avut media de **508,2 U/L** la pacienții la care s-a utilizat DP și **484,98 U/L** la

pacienții la care s-a utilizat CRRT), fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic între tipurile de proceduri de substituție renală (Sig=0,910).

S-a observat o valoare mult crescută pentru bilirubina directă în lotul de pacienți care a beneficiat de CRRT comparativ cu cei la care tehnica utilizată a fost DP. Această diferență se explică prin existența hemolizei mai accentuate în circuitul CRRT dar și prin afectarea hepatică intrinsecă datorită heparinei, medicației sau nutriției parenterale totale. Un alt factor de risc este prezența unui procent mai mare al încărcării lichidiene la acești pacienți, ce asociază congestie hepatică și coleastăză.

În studiul întreprins, valorile proteinei C reactive (CRP) au fost considerate pozitive la peste 5 mg/l. S-a constatat că valoarea acestui marker a fost crescută în ambele tipuri de proceduri de substituție renală. S-a remarcat o valoare mai crescută a CRP pentru pacienții din grupul CRRT (**62,28 mg/l**) comparativ cu cei din grupul DP (**22,67 mg/l**) și există o corelație pozitivă semnificativă din punct de vedere statistic între CRRT și valoarea crescută a CRP (Sig<0.001). Valorile CRP la pacienții cu patologie cardiacă au fost similare cu cele din grupul pacienților fără afectare cardiacă și nu se pot asocia cu un presupus răspuns inflamator dat de CEC. Valoarea medie a CRP mai mare pentru lotul cu CRRT ar putea fi totuși consecința fenomenelor inflamatorii datorate circuitului de hemodiafiltrare dar nu se poate exclude și o infecție.

Pentru procedura CRRT, medicația anticoagulantă utilizată a fost heparina și s-a administrat în circuitul CRRT în perfuzie continuă. S-a urmărit ca valoarea ACT să se mențină în intervalul 180-220s și valoarea aPTT în intervalul 60-80s. Pentru valori ale ACT mai mici de 180s s-a administrat heparina în bolus de 10-20 U/kg, urmată de creșterea dozelor de heparină cu 1 U/kg/oră. Pentru valori ale ACT mai mari de 250s s-a scăzut doza de heparină, până la oprire, utilizându-se în unele cazuri antidotul specific Protamina [63].

La 6 pacienți în timpul utilizării CRRT au fost monitorizate valorile aPTT, la 2 pacienți doar valorile ACT și la 22 pacienți s-au folosit ambele determinări. În lotul de studiu, valoarea medie pentru ACT a fost de **209,77s** și pentru aPTT de **77,67s**. La 4 pacienți a fost necesar să se administreze antidotul pentru heparină (protamina).

În cazul pacienților la care s-a practicat DP s-a folosit doar determinarea de aPTT, în cadrul bilanțului regulat, înregistrându-se o valoare medie de **39,29 s**.

Asigurarea unei anticoagulari eficiente este principala condiție impusă pentru a prelungi durata de viață a circuitului pentru CRRT.

Producatorul recomandă ca setul de unică folosință Prismaflex să fie schimbat după 72 de ore de utilizare. Într-o meta-analiză din 2017 realizată de Brain M și colab. se arată că durata medie de viață a unui circuit pentru CRRT a fost de 21,92 ore [64].

În lotul de studiu durata medie de viață a unui circuit pentru CRRT a fost de **81,44 ore** (reprezentând 3,39 zile).

La pacienții cu sepsis durata de viață a circuitului este impredictibilă din cauza tulburărilor de coagulare care pot să survină în orice moment.

Și consumul de plasmă proaspătă congelată în lotul pacienților la care s-a realizat CRRT a fost mult mai mare comparativ cu ceea ce a identificat Redant în studiul întreprins (**88 ml/kg** în studiul nostru raportat la 36 ml/kg pentru pacienți ce au necesitat ECMO și CRRT în studiul realizat de Redant și colab.)

2.14 Ventilația mecanică

În lotul de studiu, toți pacienții care au beneficiat de terapie de substituție renală au fost ventilați mecanic. S-a folosit preponderent ventilație convențională la 77,2 % din cazuri (respectiv 34 din 44). Modurile de ventilație utilizate au fost: SIMV- Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, CMV-Continuous Mandatory Ventilation și APRV- Airway Pressure Release Ventilation. La 22,8% s-a utilizat ventilație cu frecvență înaltă (HFOV- High frequency oscillatory ventilation). Un singur pacient care a beneficiat de DP (reprezentând 2,2% din pacienți) a fost ventilat HFOV. Restul pacienților (20,5%) la care s-a folosit HFOV au fost supuși epurării renale utilizându-se procedura CRRT sau DP-CRRT. De menționat că un număr important de pacienți (27,27% adică 12 din 44) a dezvoltat hipertensiune pulmonară. În cazul acestora s-a folosit oxid nitric inhalator. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între valorile medii ale saturațiilor oxigenului, valorile medii ale presiunii parțiale a oxigenului și valorile medii ale presiunii parțiale a dioxidului de carbon.

2.15 Medicația și nutriția

Suportul inotrop utilizat la pacienții din studiul nostru a fost apreciat folosind scorul VIS (Vasoactive Inotropic Score). Există studii care arată că o valoare mai mare a scorului VIS de 15-20 după intervenții chirurgicale cardiace se asociază cu o rată de mortalitate ridicată [66]. În lotul studiat scorul VIS a avut o medie de **25,28** pentru pacienții la care s-a inițiat DP și de **111,2** pentru cei cu CRRT. Acest lucru arată că pacienții care au avut nevoie de CRRT au necesitat suport inotropic și vasoactiv mai mare decât cei la care s-a practicat DP. Mulți pacienți care au beneficiat de CRRT au fost supuși unor intervenții chirurgicale

cardio-vasculare și au necesitat suport inotropic și vasoactiv intensiv. Valoarea crescută a scorului VIS se poate datora parțial procedurii de CRRT care predispune la hipotensiune arterială și necesar crescut de medicație vasoactivă. Există o corelație pozitivă între scorul VIS crescut și CRRT, cu semnificație din punct de vedere statistic (Sig<0.001). În urma analizei ROC s-a stabilit drept criteriu de departajare pentru CRRT valoarea **VIS>48**, cu sensibilitate de 62,16 % și specificitate de 90,67%. Testul are semnificație statistică (p<0.0001) cu valoare diagnostică (AUC 0,836, 95% Confidence interval 0.792- 0.874).

Odata cu începerea terapiei de substituție renală, tratamentul diuretic ar trebui întrerupt. Pentru mulți dintre pacienții incluși în studiul nostru, s-a continuat terapia diuretică ca urmare a absenței diurezei. Medicația utilizată a constat în: Furosemid în perfuzie continuă, Miofilin în perfuzie continuă și acid etacrinic (Reomax) administrat intermitent. Necesarul administrării de medicație diuretică a fost mai mare pentru pacienții care au beneficiat de CRRT comparativ cu cei din grupul DP.

Deoarece toți pacienții din lotul de studiu erau intubați și ventilați mecanic, s-au folosit pentru analgezie opioide, pentru sedare benzodiazepine și propofol, iar uneori acestora li s-a adăugat și blocant neuromuscular. Pentru pacienții care au beneficiat de CRRT s-au folosit doze mai mari ale acestei medicații, pe o perioadă mai îndelungată.

În lotul de studiu s-au identificat câteva particularități ale nutriției pacienților care au beneficiat de terapie de substituție renală. La marea majoritate a pacienților incluși în studiu nutriția s-a realizat parenteral. Nutriția enterală este contraindicată în condiții de instabilitate hemodinamică cu hipotensiune arterială care necesită suport inotropic și vasopresor. Unii pacienții la care s-a utilizat DP au dezvoltat o presiune intraabdominală crescută cu afectarea perfuziei mezenterice. Mulți pacienți incluși în lotul la care s-a practicat CRRT au prezentat sângerari digestive în contextul medicației anticoagulante inițiată. Cu toate acestea unii pacienți au primit „nutriție enterală trofică” în timpul procedurii de substituție renală reprezentând o cantitate minimă de lapte de aproximativ 10 ml/kg/zi care asigură troficitatea vilozităților intestinale, împiedicând în felul acesta atrofia intestinală. Este preferat laptele de mamă.

2.16 Complicațiile procedurilor de substituție renală acută

La pacienții care au beneficiat de DP cele mai frecvente complicații au fost: pierdere de lichid pe lângă locul de inserție al cateterului (35,71%), hiperglicemie (21.42%) și hipotensiune arterială (14.28%).

La pacienții care au beneficiat de CRRT s-a observat apariția de hipotensiune arterială la două treimi dintre pacienți (66,66%) care a impus creșterea dozelor de medicamente

inotropice și vasopresoare. 50% dintre pacienți au prezentat hemoragie digestivă și 30% sângerări endotraheale. Complicațiile hemoragice au fost consecința medicației anticoagulante pe care sugarii au primit-o, a trombocitopeniei, dar și a modificărilor factorilor de coagulare în contextul sepsisului, asfixiei și statusului postoperator. Într-un procent redus, de 3%, complicațiile hemoragice s-au soldat cu deces.

Deși rata de supraviețuirea globală a pacienților la care s-a utilizat procedura de substituție renală a fost redusă, de **18.18%** (8 din 44 pacienți), totuși s-a remarcat că **56.81%** dintre pacienți (25 din 44 pacienți) erau în viață la încheierea procedurii de substituție renală. Acest aspect susține eficiența procedurii de substituție renală, însă complexitatea și gravitatea cazurilor nu a permis în final supraviețuirea unor pacienți (17 pacienți). Doar 2 decese au survenit în timpul DP și 17 decese din cele 24 în timpul CRRT.

Eficiența procedurii de substituție renală a fost apreciată prin scăderea valorii serice a creatininei, scăderea valorii ureei serice, reluarea diurezei, reducere supraîncărcării lichidiene și în final supraviețuirea.

2.17 Terapii extracorporeale asociate

În cazul a 4 pacienți incluși în studiul întreprins, procedura CRRT s-a asociat cu ECMO. Acești pacienți au prezentat patologie cardiacă și s-a realizat ECMO veno-arterial.

Pentru pacienții la care s-a utilizat ECMO asociat cu CRRT s-a constatat că valoarea medie a hemoglobinei a fost de **10,65 g/dl** [9.3-11.31], mai mică decât valoarea medie a hemoglobinei pentru pacienții cu CRRT (11.57 g/dl). Acest fapt susține afirmația că utilizarea concomitentă a ECMO și CRRT crește riscul de hemoliză și necesarul transfuziilor de masă eritrocitară [42][43]. Procedura ECMO a durat în medie **11 zile** [7-16] zile. Niciunul dintre pacienți nu a supraviețuit.

În cazul a 5 pacienți incluși în studiul actual s-a utilizat un filtrul de citokine (Cytosorb). La doi dintre acești pacienți s-a folosit concomitent ECMO, CRRT și Cytosorb. Indicațiile principale pentru montarea filtrului de citokine le-au reprezentat sepsisul (Candida și Stafilococ) și insuficiența multiplă de organe. În cazul unui singur pacient filtrul de citokine a fost utilizat pentru hiperbilirubinemie severă (bilirubina totală 52 mg/dl). Filtrul de citokine a fost montat în circuitul CRRT după filtrul de hemodiafiltrare. În toate cele 5 cazuri s-a constatat la debutul procedurii hipotensiune arterială importantă care a necesitat creșterea suportului inotrop și vasopresor. Filtrul de citokine a fost menținut între 30 min și 3 zile, cu schimbare la 24 ore.

3. Concluzii și contribuții personale

- IRA deține un rol important în evoluția pacientului neonatal critic.
- Terapia de substituție renală reprezintă singurul tratament dovedit eficient pentru IRA în stadiu avansat.
- CRRT a fost metoda de substituție renală acută cea mai utilizată. România se aliniază astfel practicilor din țările dezvoltate în ceea ce privește abordarea terapiei de epurare extrarenală.
- IRA după intervențiile chirurgicale cardiace a fost etiologia cea mai frecventă (56.8%). Terapia de substituție renală a fost influențată de gradul de complexitate al malformației cardiace (RACHS-1) și s-a corelat cu timpii operatori crescuți: CEC și timpul de clampare a aortei. DP s-a dovedit ineficientă la acest grup de pacienți.
- În schimb prematurii și pacienții cu greutate mică, la care nu este posibil din punct de vedere tehnic realizarea CRRT, au beneficiat în principal de DP.
- Populației de sex masculin a fost dominantă în lotul de studiu.
- Supraviețuirea globală a fost mică (18,8%) comparativ cu datele raportate în literatură, explicația constând în instituire tardivă a procedurii în cazul unor pacienți cu patologie complexă.
- Pacienții cu vârstă peste 30 zile la debutul terapiei de substituție renală au avut o rată de supraviețuire mai mare comparativ cu cei care aveau la inițierea procedurii vârsta mai mică de 30 zile.
- CRRT este mai eficientă decât DP în scăderea supraîncărcării lichidiene, epurarea ureei serice, a creatininei serice și potasiului seric.
- CRRT se asociază cu creșterea reactanților de fază acută, lactatului și bilirubinei directe.
- CRRT crește necesarul de medicație inotropică și vasoactivă, necesarul de produse de sânge (ME, MT, PPC) și medicație pentru analgezie și sedare.
- Nu s-au înregistrat complicații semnificative în timpul procedurilor de epurare extrarenală care să se soldeze cu decesul pacientului.
- Terapiile extracorporeale (ECMO, CRRT, filtru de citokine) pot fi folosite în asocieri pentru cazurile complicate și cresc șansa de supraviețuire a pacientului în stare critică.

4. Limitări

- Lotul de studiu a fost format dintr-un număr relativ mic de proceduri care să permită o analiză statistică extensivă și unele rezultate pot fi eronate. Totuși, având în vedere că este vorba despre o procedură complexă, neobișnuită și fiind un studiu unicentric rezultatele obținute sunt foarte valoroase din punct de vedere clinic.
- Având în vedere complexitatea patologiei care impune utilizarea unor proceduri de substituție renală acută, precizăm că un studiu randomizat este extrem de dificil de realizat pentru că nu ar fi etic pentru pacient.
- Nu există o standardizare locală sau națională de începere a terapiei de substituție renală la nou-născut și copilul mic.
- Nu există o standardizare locală sau națională de sistare a terapiei de substituție renală care se dovedește a fi inefficientă.
- Medicația utilizată pe parcursul terapiei de substituție renală nu a putut fi monitorizată prin determinarea nivelelor serice pentru a putea stabili gradul de nefrotoxicitate.
- Nu am avut la dispoziție date de la un centru similar din România cu care să comparăm datele rezultate din studiul actual.

5. Pentru viitor

- Ne propunem diagnosticarea și inițiere precoce a procedurilor de substituție renală. Acest obiectiv se poate realiza prin utilizarea în practică a scorurilor ce stabilesc riscul de a dezvoltare IRA în populația pediatrică (RAI, FOKIS și scorul STARZ); folosirea NIRS (Near Infrared Spectroscopy) pentru monitorizarea oxigenării renale pentru populații selectate de pacienți: prematur, canal arterial, după chirurgie cardiovasculară, după chirurgie abdominală (hernie diafragmatică, gastroschizis, omfalocel), postasfixic; folosirea biomarkerilor pentru un diagnostic mai precoce al IRA, înaintea reducerii diurezei și creșterii retenției azotate.
- Folosirea scorului VVR (Vasoactive- Ventilation- Renal) pentru aprecierea prognosticului IRA.
- Limitarea necesarului transfuziilor cu produse de sânge prin utilizarea unor investigații mai specifice precum TEG sau ROTEM care precizează cu acuratețe etapa afectată în procesul coagulării.

- Folosirea citratului regional ca metodă de anticoagulare pentru evitarea efectelor sistemice ale heparinei nefracționate.
- Ne dorim achiziționarea unor echipamente miniaturizate pentru premature.
- Intenționăm crearea și implementarea unor programe de training CRRT pentru medici și asistente.
- Continuarea cercetărilor asupra metodelor de substituție renală acută la nou-născut și sugar prin reluarea studiului cu un număr mai mare de pacienți (ex. 100).
- Înscrierea acestor cazuri din România în Registrul terapiei de substituție renală al Asociației Internaționale de Nefrologie Pediatrică (IPNA International Pediatric Nephrology Association- Global RRT Registry).

Bibliografie selectivă

- [1] Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Kent AL. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015 Aug;136(2):e463-73. doi: 10.1542/peds.2014-3819. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26169430.
- [2] Askenazi DJ, Goldstein SL, Koralkar R, Fortenberry J, Baum M, Hackbarth R, Blowey D, Bunchman TE, Brophy PD, Symons J, Chua A, Flores F, Somers MJ. Continuous renal replacement therapy for children ≤ 10 kg: a report from the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3):587-592.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.044. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23102589; PMCID: PMC5545826.
- [3] Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, Chishti AS, Woroniecki R, Mammen C, Swanson JR, Sridhar S, Wong CS, Kupferman JC, Griffin RL, Askenazi DJ; Neonatal Kidney Collaborative (NKC). Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017 Nov;1(3):184-194. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X. PMID: 29732396; PMCID: PMC5933049.
- [5] Li D, Niu Z, Huang Q, Sheng W, Wang T. A meta-analysis of the incidence rate of postoperative acute kidney injury in patients with congenital heart disease. *BMC Nephrol*. 2020 Aug 17;21(1):350. doi: 10.1186/s12882-020-02005-2. PMID: 32807107; PMCID: PMC7433101.
- [7] Ueno K, Shiokawa N, Takahashi Y. Kidney Disease: Improving Global Outcomes in neonates with acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Feb;24(2):167-173. doi: 10.1007/s10157-019-01805-7. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31677063.
- [8] Cai C, Qiu G, Hong W, Shen Y, Gong X. Clinical effect and safety of continuous renal replacement therapy in the treatment of neonatal sepsis-related acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2020 Jul 18;21(1):286. doi: 10.1186/s12882-020-01945-z. PMID: 32682407; PMCID: PMC7368639.
- [9] De Laet IE, Malbrain MLNG, De Waele JJ. A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients. *Crit Care*. 2020 Mar 24;24(1):97. doi: 10.1186/s13054-020-2782-1. PMID: 32204721; PMCID: PMC7092484.
- [10] Sethi SK, Raghunathan V, Shah S, Dhaliwal M, Jha P, Kumar M, Paluri S, Bansal S, Mhanna MJ, Raina R. Fluid Overload and Renal Angina Index at Admission Are Associated With Worse Outcomes in Critically Ill Children. *Front Pediatr*. 2018 May 1;6:118. doi: 10.3389/fped.2018.00118. PMID: 29765932; PMCID: PMC5938374.
- [11] Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, Bagshaw SM. Association Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018 Mar 1;172(3):257-268. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540. PMID: 29356810; PMCID: PMC5885847.
- [14] Piggott KD, Soni M, Decampoli WM. Acute Kidney Injury and Fluid Overload in Neonates Following Surgery for Congenital Heart Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2015 Jul;6(3):401-6. doi: 10.1177/2150135115586814. PMID: 26180155.

- [17] Heo JS, Lee JM. The Long-Term Effect of Preterm Birth on Renal Function: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 13;18(6):2951. doi: 10.3390/ijerph18062951. PMID: 33805740; PMCID: PMC8001027.
- [18] Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RS, Hoy WE, Bertram JF, Black MJ. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jul;22(7):1365-74. doi: 10.1681/ASN.2010121266. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21636639; PMCID: PMC3137584.
- [19] Guillet R, Selewski DT, Griffin R, Rastogi S, Askenazi DJ, D'Angio CT; Neonatal Kidney Collaborative. Relationship of patent ductus arteriosus management with neonatal AKI. *J Perinatol*. 2021 Jun;41(6):1441-1447. doi: 10.1038/s41372-021-01054-1. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33875795; PMCID: PMC8238821.
- [20] Harer MW, Charlton JR, Tipple TE, Reidy KJ. Preterm birth and neonatal acute kidney injury: implications on adolescent and adult outcomes. *J Perinatol*. 2020 Sep;40(9):1286-1295. doi: 10.1038/s41372-020-0656-7. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32277164.
- [23] Starr MC, Boohaker L, Eldredge LC, Menon S, Griffin R, Mayock DE, Li L, Askenazi D, Hingorani S; Neonatal Kidney Collaborative. Acute Kidney Injury and Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Neonates Born Less than 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol*. 2020 Feb;37(3):341-348. doi: 10.1055/s-0039-3400311. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31777046; PMCID: PMC7409513.
- [26] Guzzo I, de Galasso L, Mir S, Bulut IK, Jankauskiene A, Burokiene V, Cvetkovic M, Kostic M, Bayazit AK, Yildizdas D, Schmitt CP, Paglialonga F, Montini G, Yilmaz E, Oh J, Weber L, Taylan C, Hayes W, Shroff R, Vidal E, Murer L, Mencarelli F, Pasini A, Teixeira A, Afonso AC, Drozd D, Schaefer F, Picca S; ESCAPE Network. Acute dialysis in children: results of a European survey. *J Nephrol*. 2019 Jun;32(3):445-451. doi: 10.1007/s40620-019-00606-1. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30949986.
- [27] Nourse P, Cullis B, Finkelstein F, Numanoglu A, Warady B, Antwi S, McCulloch M. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 Update (paediatrics). *Perit Dial Int*. 2021 Mar;41(2):139-157. doi: 10.1177/0896860820982120. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33523772.
- [29] Sethi SK, Chakraborty R, Joshi H, Raina R. Renal Replacement Therapy in Pediatric Acute Kidney Injury. *Indian J Pediatr*. 2020 Aug;87(8):608-617. doi: 10.1007/s12098-019-03150-9. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31925716.
- [30] Deep A, Goldstein S. *Critical Care Nephrology and Renal Replacement Therapy in Children*. Springer International Publishing, August 2008, DOI 10.1007/978-3-319-90281-4, ISBNs 978-3-31-990280-7, 978-3-31-990281-4
- [31] Goldstein SL. Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy for "40 Years of Continuous Renal Replacement Therapy". *Contrib Nephrol*. 2018;194:146-154. doi: 10.1159/000485633. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29597226.
- [33] Menon S, Broderick J, Munshi R, Dill L, DePaoli B, Fathallah-Shaykh S, Claes D, Goldstein SL, Askenazi DJ. Kidney Support in Children using an Ultrafiltration Device: A Multicenter, Retrospective Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Oct 7;14(10):1432-1440. doi: 10.2215/CJN.03240319. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31462396; PMCID: PMC6777586.

- [40] Selewski DT, Wille KM. Continuous renal replacement therapy in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Dial.* 2021 Mar 25;10.1111/sdi.12965. doi: 10.1111/sdi.12965. Epub ahead of print. PMID: 33765346; PMCID: PMC8250911.
- [41] Rutledge A, Murphy HJ, Harer MW, Jetton JG. Fluid Balance in the Critically Ill Child Section: "How Bad Is Fluid in Neonates?". *Front Pediatr.* 2021 Apr 20;9:651458. doi: 10.3389/fped.2021.651458. PMID: 33959572; PMCID: PMC8093499.
- [42] Chen H, Yu RG, Yin NN, Zhou JX. Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2014 Dec 8;18(6):675. doi: 10.1186/s13054-014-0675-x. PMID: 25482187; PMCID: PMC4277651.
- [43] Foti L, Villa G, Romagnoli S, Ricci Z. Acute Kidney Injury and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Review on Multiple Organ Support Options. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2021 Aug 13;14:321-329. doi: 10.2147/IJNRD.S292893. PMID: 34413667; PMCID: PMC8370847.
- [45] Redant S, Barbance O, Tolwani A, Beretta-Piccoli X, Massaut J, De Bels D, Taccone FS, Honoré PM, Biarent D. Impact of CRRT in Patients with PARDS Treated with VV-ECMO. *Membranes (Basel).* 2021 Mar 11;11(3):195. doi: 10.3390/membranes11030195. PMID: 33799847; PMCID: PMC7999958.
- [47] Cirstoveanu CG, Barascu I, Mc Kenzie Stancu S. Hemadsorption with Adult CytoSorb® in a Low Weight Pediatric Case. *Case Rep Crit Care.* 2017;2017:6987167. doi: 10.1155/2017/6987167. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28127473; PMCID: PMC5239828.
- [60] Prismaflex- Manual de utilizare. 2005–2012 Gambro Lundia AB Box 10101, Magistratsvägen 16, SE-220 10 Lund, Sweden. www.gambro.com
- [64] Bizubac M, Cirstoveanu C, Filip C, Nicolescu A, Barascu I, Chirca R, Gaiduchevici A, Plesca DA. Multiple renal injuries lead to death in postoperative cardiac surgery even with precocious hemodiafiltrations. *Romanian Journal of Pediatrics* . 2021, Vol. 70 Issue 1, p63-74. 12p. doi: 10.37897/RJP.2021.1.12
- [65] Bizubac M, Cirstoveanu C, Pleşca DA, Mustea C, Daviţoiu AM, Filip C, Nicolescu A, Spataru R. Heparin provides long time survival for circuits in the neonatal and infant continuous renal replacement therapy. *Farmacia*, 2021, Vol 69 (1): 75-81, <http://dx.doi.org/10.31925/farmacia.2021.1.10>
- [66] Brain M, Winson E, Roodenburg O, McNeil J. Non anti-coagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017 Feb 20;18(1):69. doi: 10.1186/s12882-017-0445-5. PMID: 28219324; PMCID: PMC5319031.
- [68] Dilli D, Akduman H, Orun UA, Tasar M, Tasoglu I, Aydogan S, Citli R, Tak S. Predictive Value of Vasoactive-inotropic Score for Mortality in Newborns Undergoing Cardiac Surgery. *Indian Pediatr.* 2019 Sep 15;56(9):735-740. PMID: 31638004

Lucrări științifice publicate

1. **Bizubac M**, Cirstoveanu C, Pleșca DA, Mustea C, Davițoiu AM, Filip C, Nicolescu A, Spataru R. Heparin provides long time survival for circuits in the neonatal and infant continuous renal replacement therapy. *Farmacia*, 2021, Vol 69 (1): 75-81, ian-febr 2021
Indexat ISI; ISSN: 0014-8237. eISSN: 2065-0019; Impact Factor: 1.433;
WOS:000623961800010
<https://farmaciajournal.com/issue-articles/heparin-provides-long-time-survival-for-circuits-in-the-neonatal-and-infant-continuous-renal-replacement-therapy/>
<http://dx.doi.org/10.31925/farmacia.2021.1.10>
2. **Bizubac M**, Cirstoveanu C, Filip C, Nicolescu A, Barascu I, Chirca R, Gaiduchevici A, Plesca DA. Multiple renal injuries lead to death in postoperative cardiac surgery even with precocious hemodiafiltrations. *Romanian Journal of Pediatrics* . 2021, Vol. 70 Issue 1, p63-74. 12p. doi: 10.37897/RJP.2021.1.12 ; Indexat BDI;
https://view.publitas.com/amph/rjp_2021_1_en_art-12/page/1;
https://rjp.com.ro/articles/2021.1/RJP_2021_1_RO_Art-13.pdf
3. Cirstoveanu C, **Bizubac M**, Pleșca D, Bărăscu I, Manolache Ș, Nine L, Istrate-Bârzan A, Herișeanu C. “Hemodiafiltration at neonates and small infants. A small retrospective case series”- coautor. *Critical Care* volume 157, Issue 6, supplement, A120, June 01, 2020. CHEST Congress, Bologna, Italia, 25-27 Iunie 2020, DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.134>
ISSN : 0012-3692. eISSN :1931-3543, Impact Factor : 9.410, WOS:000546434900121
[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)31009-6/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)31009-6/fulltext)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369220310096>

**Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații
profesionale naționale și internaționale**

1. **Bizubac M**, Cirstoveanu C, Pleșca D, Bărăscu I, Manolache Ș, Nine L, Herișeanu C, Istrate-Bârzan A, Gaiduchevicei A. “Epurarea extrarenală la nou-născut- o continuă provocare”- lector, A XXIa Conferință Națională de Neonatologie cu participare internațională- „Actualități în neonatologie”– 6-7 Sept. 2019, Brașov, România
2. Cirstoveanu C, **Bizubac M**, Bărăscu I, Manolache Ș, Nine L, Herișeanu C, Gaiduchevicei A. “Canularea și setarea corectă a unui aparat pentru CRRT la nou-născuții cu insuficiență renală nu sunt suficiente pentru salvarea unei vieți”- experiența Secției de Terapie Intensivă Neonatală la S.C.U.C.”M.S.Curie” București pe 3 ani- coautor, Conferința Națională “Actualități și interdisciplinaritate în boala cronică de rinichi la copil”, Institutul Național de Statistică, București, 24 Oct.2018
3. Cirstoveanu C, Barăscu I, Manolache Ș, **Bizubac M**, Gaiduchevicei A, Nine L. “Renal failure and hemodiafiltration in the neonatal ICU at MS Curie Children’s Hospital Bucharest” –coautor, Conferința Națională Nefrologie Pediatrică “ Cum diagnosticăm și cum tratăm bolile reno-urinare la copil” , București, 20-22 Oct. 2016
4. Cirstoveanu C, Nicolae R, Manolache Ș, **Bizubac M** „Deficitul de ornithin transcarbamilaza. Management acut și pe termen lung” poster- coautor, Conferință Națională de Neonatologie, Oradea, 29 Sept.- 2 Oct. 2022