

# Terapii de substituție a funcției renale (TSFR)



# Scurt istoric

- 1923 – Prima ședință de dializă peritoneală (DP) la oameni
- 1924 – Prima ședință de hemodializă (HD) la oameni
- 1933 – Primul transplant renal de la un donator cadaveric (**nereușit**)
- 1946 – DP utilizată pentru tratamentul IRA
- 1948 – HD utilizată pentru tratamentul IRA în războiul coreean
- 1954 – Primul transplant renal cu succes de la donator monozigotic geamăn (premiul Nobel în 1990)
- 1960 – Primii pacienți care urmează tratament cu HD cronic (Seattle, SUA)

# Funcțiile renale

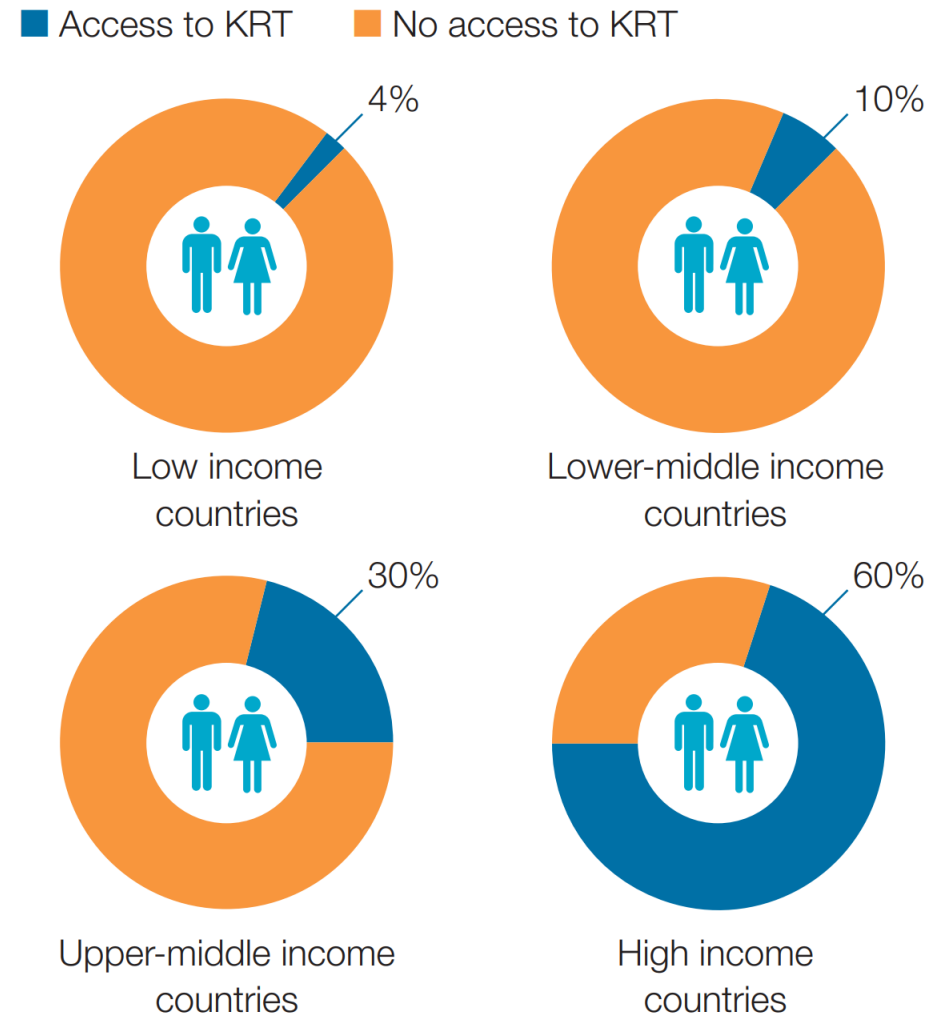
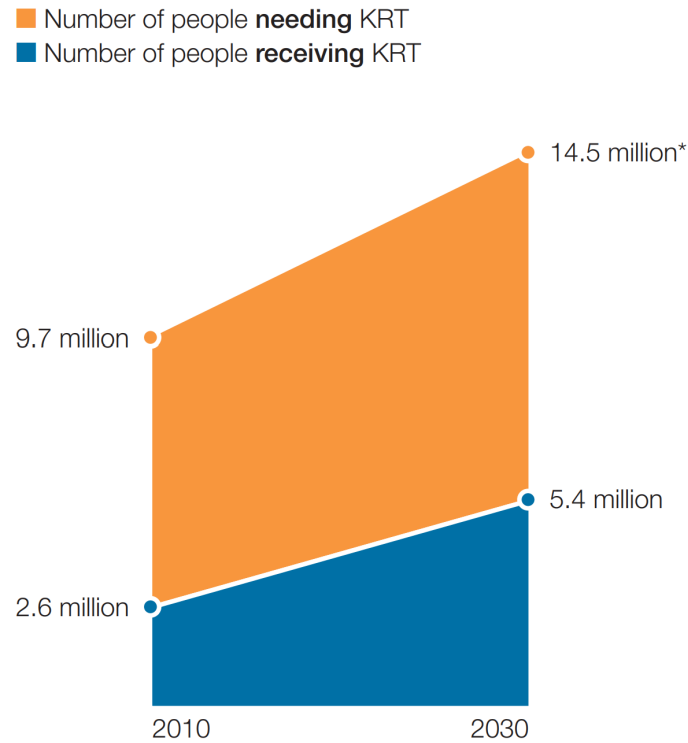
- Elimină excesul de sare, apă și acid.
- Elimină și regulează electroliții (de ex.  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $PO_4$ ).
- Elimină deșeurile produse de metabolism (ureea și creatinina sunt măsurate de rutină, dar sunt și multe altele)
- Produc eritropoietină
- Produc  $1\alpha$ -hydroxylat și astfel activează vitamina D

# Clasificarea KDIGO a Bolii Cronice de Rinichi (BCR)

Prognosticul BCR în dependență de RFG și albuminurie KDIGO 2012				Categorii de albuminurie		
				A1	A2	A3
				Normal sau ușor crescut	Moderat crescut	Sever crescut
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorii de RFG (ml/min/ m <sup>2</sup> )	G1	Normal sau crescută	≥90			
	G2	Ușor scăzută	60-89			
	G3a	Ușor spre moderat scăzută	45-59			
	G3b	Moderat spre sever scăzută	30-44			
	G4	Sever scăzută	15-29			
	G5	BCR terminală	<15			

Verde: risc scăzut (dacă nu sunt alți markeri de boală renală, BCR exclus); Galben: risc moderat; Portocaliu: risc înalt; Roșu: risc foarte mare.

# Accesul și necesitatea TSFR



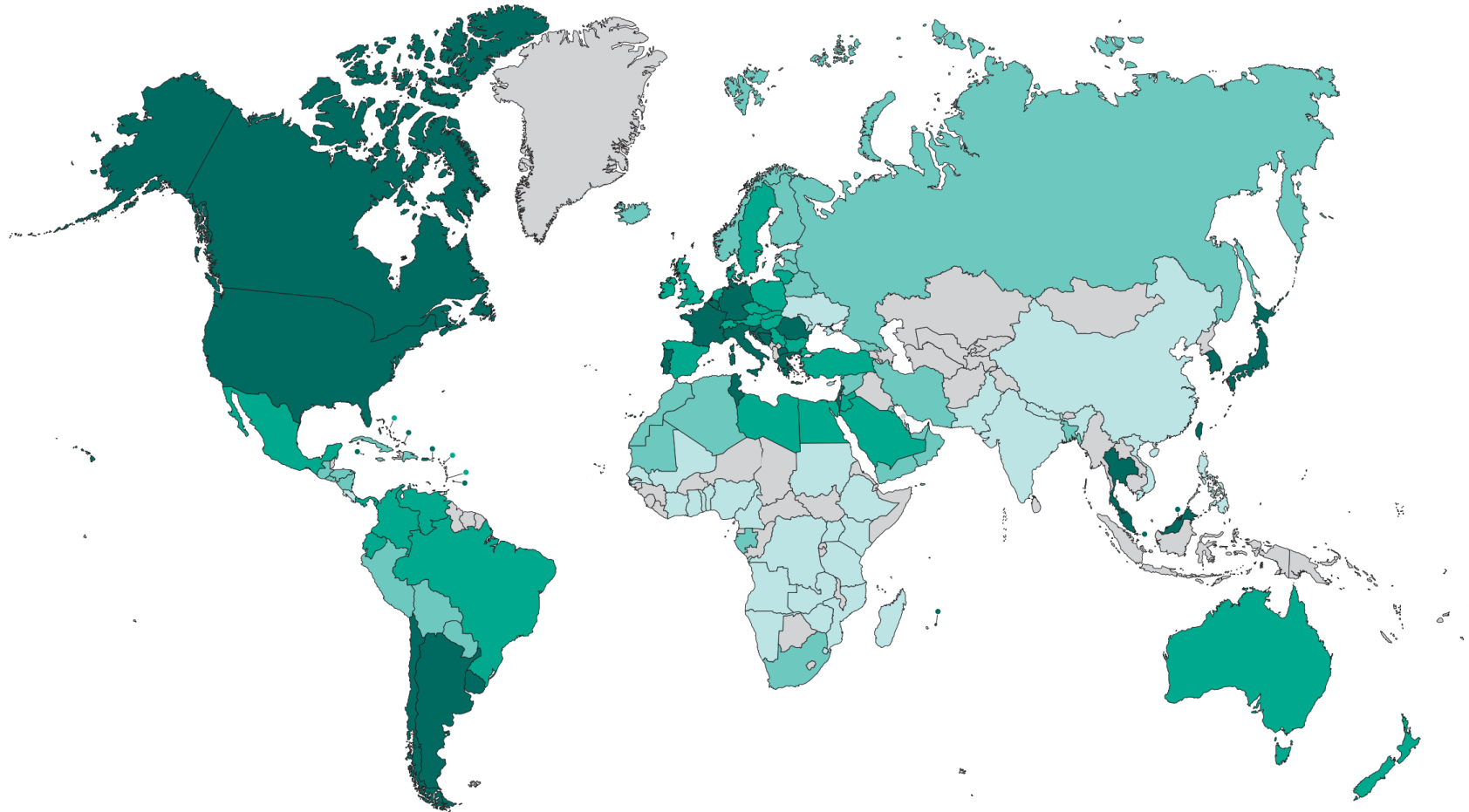
# 3 tipuri majore de terapie de substituție a funcției renale

1. Hemodializa
2. Dializa peritoneală
3. Transplantul renal

## Global prevalence of chronic HD

Rate per million population (pmp), age  $\geq$  18 years

■ <80.5 pmp   ■ 80.5–298.3 pmp   ■ 298.4–599.4 pmp   ■ >599.4   ■ Data not reported



Bello A, Levin A, Tonelli M, Okpechi G, Feehally J, Harris D, et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. *Int Soc Nephrol.* 2019;

# Indicații urgente pentru TSFR în IRA

- Îndepărtarea excesului de lichide refractar la tratament medicamentos
- Hiperkalemia severă (concentrația de  $K^+$   $>6.5$  mEq/L) sau creșterea rapidă a potasiului seric
- Semne de uremie, cum ar fi pericardita, encefalopatia,
- Acidoza metabolică severă (pH  $<7.1$ )
- Intoxicație cu anumite toxine (de ex. etilen glicol) sau medicamente

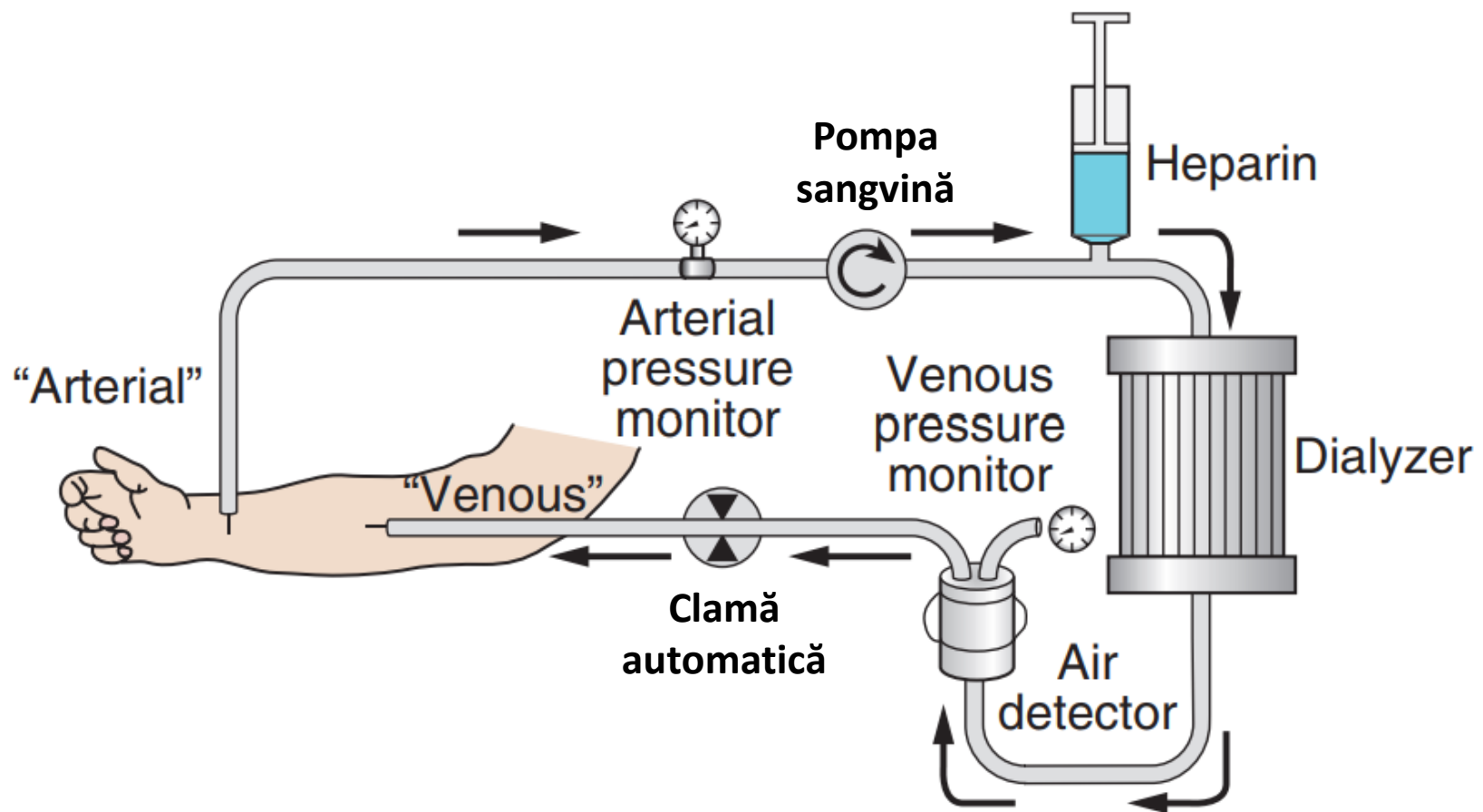


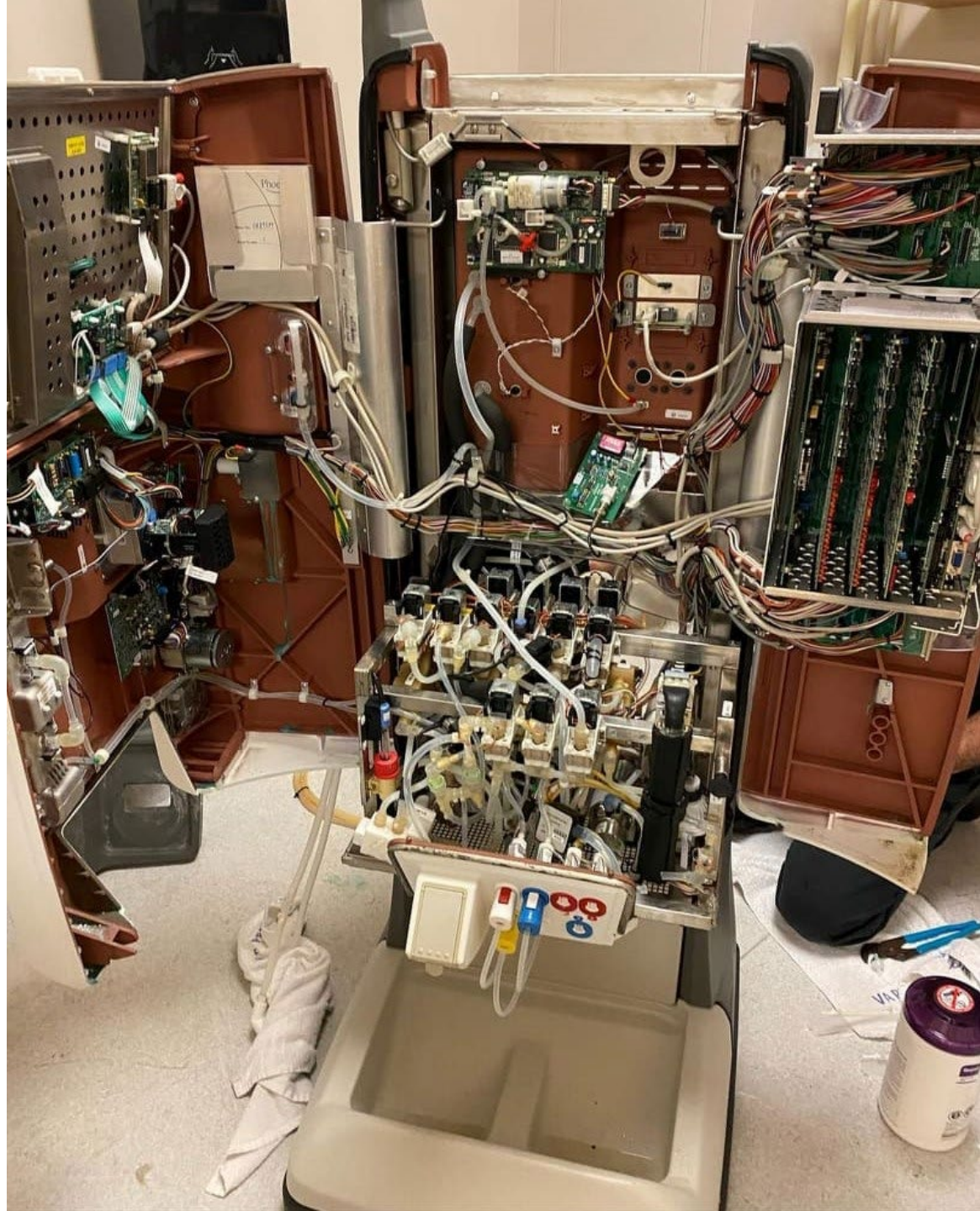
# Hemodializa

- În timpul dializei, sângele este expus dializatului (care are o concentrație de electroliți fiziologică) printr-o membrană semi-permiabilă.
- Molecule mici, ca ureea, creatinina și electroliții pot trece prin porii membranei de dializă. Moleculele mari, ca albumina, IgG și celulele sangvine nu pot trece.
- Diferența de concentrație între membrană duce la o difuzie a moleculelor conform gradientului. Aceasta permite ca deșeurile metabolismului să fie eliminate, iar moleculele și ionii lipsă să fie înlocuiți (de ex,  $\text{HCO}_3$ ).

# Ce este nevoie pentru hemodializă?

- Dializorul: o membrană biocompatibilă cu suprafața adecvată/ permeabilă pentru mișcarea solviților și ultrafiltrare.
- Dializat: de o puritate suficientă și care conține concentrația necesară de electroliți
- Acces vascular: un volum mare de sânge este scos din pacient, expus la membrana dializorului, iar apoi întors spre pacient. Ca opțiuni:
  - Fistule AV – cel mai optim acces vascular
  - Grefă PTFE – a doua cea mai bună opțiune
  - Cateter venos central tunelizat, permanent
  - Cateter venos central temporar – pentru acces imediat
- Anticoagulare: previne formarea de tromboză în circuitul extracorporal





# Dializat

- O soluție de apă intens purificată, Na<sup>+</sup>(132 – 150mmol/L), K<sup>+</sup> (de obicei 1.0 – 3.0mmol/L), Ca<sup>2+</sup> (1.0 – 1.25mmol/L), Mg<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, dextroză, și soluție tampon)
- Apa intens purificată este produsă la o stație de epurare
- Două metode:
  - Aparatele de HD combină concentratul de dializat, soluția tampon și apa

SAU

- Combinarea are loc în mod centralizat, înainte de a fi distribuit aparatelor de HD

# Dializatorul și filtrul

- *Membrane din celuloză (e.g. Cuprophane®)*
  - Prima membrană utilizată, cea mai puțin biocompatibilă
  - A fost înlocuite de membrane sintetice
- *Celuloză modificată (e.g. Hemophan®)*
  - Mai biocompatibilă.
- *Membrane sintetice (e.g. Polysulfone®, polyamide, polyacrylnitrile)*
  - Cele mai moderne.
  - Cele mai biocompatibile.
  - Mai permeabile decât membranele din celuloză:
    - Clearance-ul solviților similar cu membranele din celuloză.



# Anticoagularea

- Heparina nefracționată
  - Amestec de glicozaminoglicani cu masa moleculară între 3 și 30 kDa.
  - Sarcină negativă.
  - Inhibitor indirect al trombinei.
  - Fereastră terapeutică îngustă și răspuns variabil la aceeași doză.
  - Metabolizat în ficat și de heparinaze endoteliale vasculare.
  - Niciun protocol de dozare unică, dar, de obicei în bolus 1.000 - 2.000 UI, urmat de perfuzie de 1.000 - 1.500 IU/h.
  - Se ajustează doza dacă masa <50kg sau > 90kg
  - Se monitorizează doza după timpul de coagulare (testul Lee-White)
  - Timp de înjumătățire scurt și efectul complet reversibil cu protamină.
- Heparină cu greutate moleculară mică
  - Molecule mai mici, de obicei 4 - 5kDa.
  - Diferitele preparate disponibile au efect, greutate și sarcini variabile (enoxaparina cel mai puțin seamănă cu heparina”, cel mai mult - tinzaparinei).
  - Funcționează în principal prin inhibarea factorului Xa.
  - Eliminat prin cale renală, astfel timpul de înjumătățire crescut în BRCT.
  - Tinzaparina, folosită frecvent în doze de 2.500 IU sau 3.500 IU, este considerată sigură și eficientă. Enoxaparina (de ex. 10–40 mg) este utilizată în multe centre.
  - Se monitorizează activitatea prin activitatea anti-Xa, ținta <0,4 UI / ml

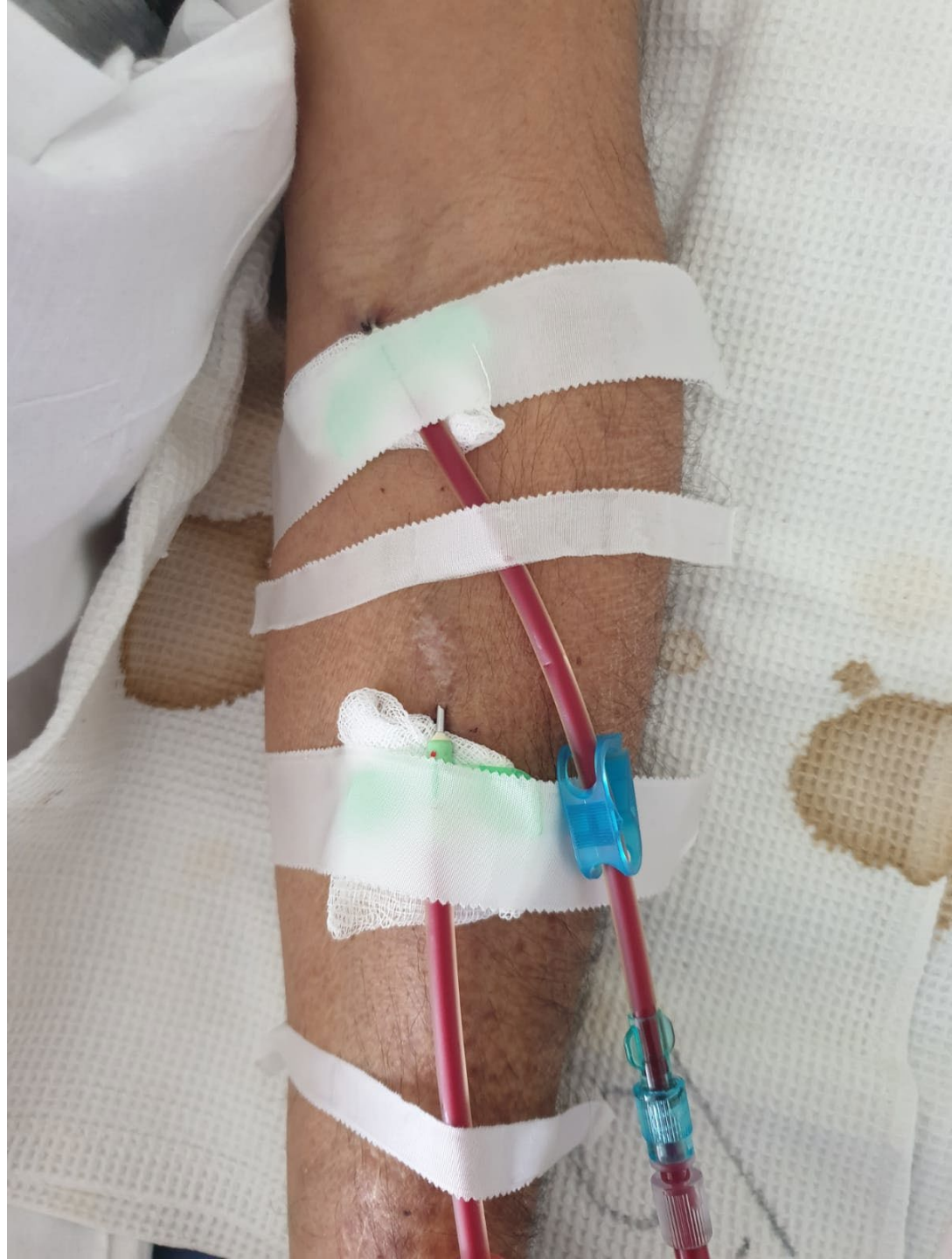


# Accesul vascular



- Extrem de important pentru HD.
- Fistula arterio-venoasă (FAV)
  - Necesită anastomoză chirurgicală între o arteră sau venă (sub anestezie locală sau generală)
    - La antebraț (radiocefalic)
    - Zona cotului (brahiocefalic, brahiobasilic)
  - Pentru ca fistula să poată fi utilizată, trebuie să se maturizeze.
    - Timpul de maturizare a fistulei 6-8 săptămâni (minim)
- Grefă polytetrafluoroethylene (PTFE)
  - O grefă sintetică interpusă între arteră și venă
  - Poate fi utilizabilă peste câteva zile de la operație,
    - Dezavantaj, frecvența mai mare a trombozelor și infecțiilor, astfel perioada de utilizare mai scurtă ca FAV





# Îngrijirea fistulei: ce ar trebuie fiecare medic și pacient să știe

- Accesul vascular pentru HD este extrem de prețios
- Venele de braț ar trebuie prezervate la pacienții pre-dializați (nu ar trebuie plasate canule IV între cot și articulația radiocarpiană).
- Puncția fistule trebuie efectuată doar de către cineva antrenat (de obicei asistentă medicală din centrul de dializă, dar posibil și de pacient)
- **Niciodată** nu trebuie pus un garou sau manșeta tonometrului pe mâna unde este fistula.
- Nu trebuie utilizată fistula pentru a colecta sânge.
- Hipotensiunea (și hipovolemia) → ↑ riscul de tromboză.
- ↑ Hct (prea multă eritropoietină) predispune la tromboze.
- O fistulă sau grefă trombozată necesită atenție imediată (cât mai rapid se acționează, succesul va fi mai mare).

# Management-ul pacienților cu dializă în alte departamente decât cele renale

- Majoritatea pacienților hemodializați cronic sunt oligo-anurici. NU trebuie de administrat lichide IV (doar dacă pacientul este hemodinamic compromis - în așa caz trebuie de folosit bolusuri mici, evaluat statului hidric regulat și cerut consultul nefrologului)
- NU ADMINISTRAȚI K+. Dacă considerați că este necesar, cereți consultul echipei nefrologice.
- NU CATETERIZAȚI de rutină, doar dacă sunt indicații urologice. Oligo-anuria este prezentă aproape la orice pacient hemodializat cronic.
- Dacă pacientul este hiperhidratat, informați echipa renală, deoarece pacientul poate necesita dializă de urgență.
- Dacă este necesar medicație nouă, verificați dacă este sigur de administrat la pacienți cu BCRT și dacă trebuie de ajustat doza.
- Dacă pacientul are FAV, NICIODATĂ nu plasați canulă IV în această regiune. Cea mai bună opțiune, partea dorsală a mâinii controlaterale
- Dacă pacientul are un cateter venos central biluminal pentru dializă, el ar trebuie folosit doar pentru HD

# Complicațiile HD

- Acute

- Crampe
- Greață și vomă
- Cefalee
- Hemoliză
- Tromboză în circuitul extracorporeal
- Embolie cu aer
- Dezechilibru
  - Căuzat de nivelul seric al ureei prea mare, care este redus prea rapid. De obicei apare la primele ședințe de hemodializă.

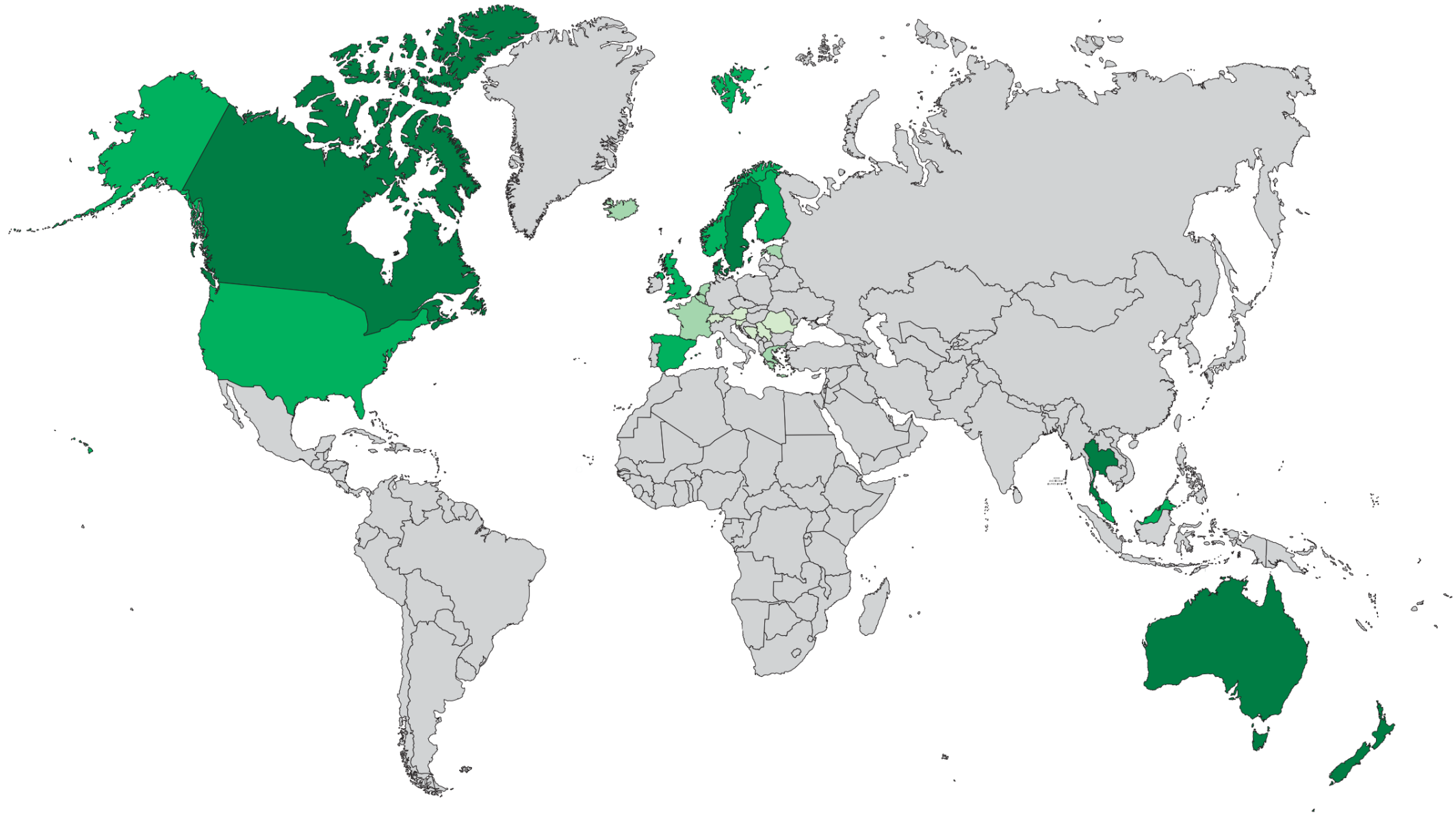
- Scurgeri de sânge

- Cronice

- Boli cardiovasculare
  - Riscul de 20x mai mare ca la populația generală.
- Calcificări vasculare
- Malnutriție
- Toxicitate cu aluminiu
- Amiloidoză

Rate per million population (pmp), age  $\geq$  18 years

<13.8 pmp     13.8–20.7 pmp     20.8–38.3 pmp     >38.3 pmp     Data not reported

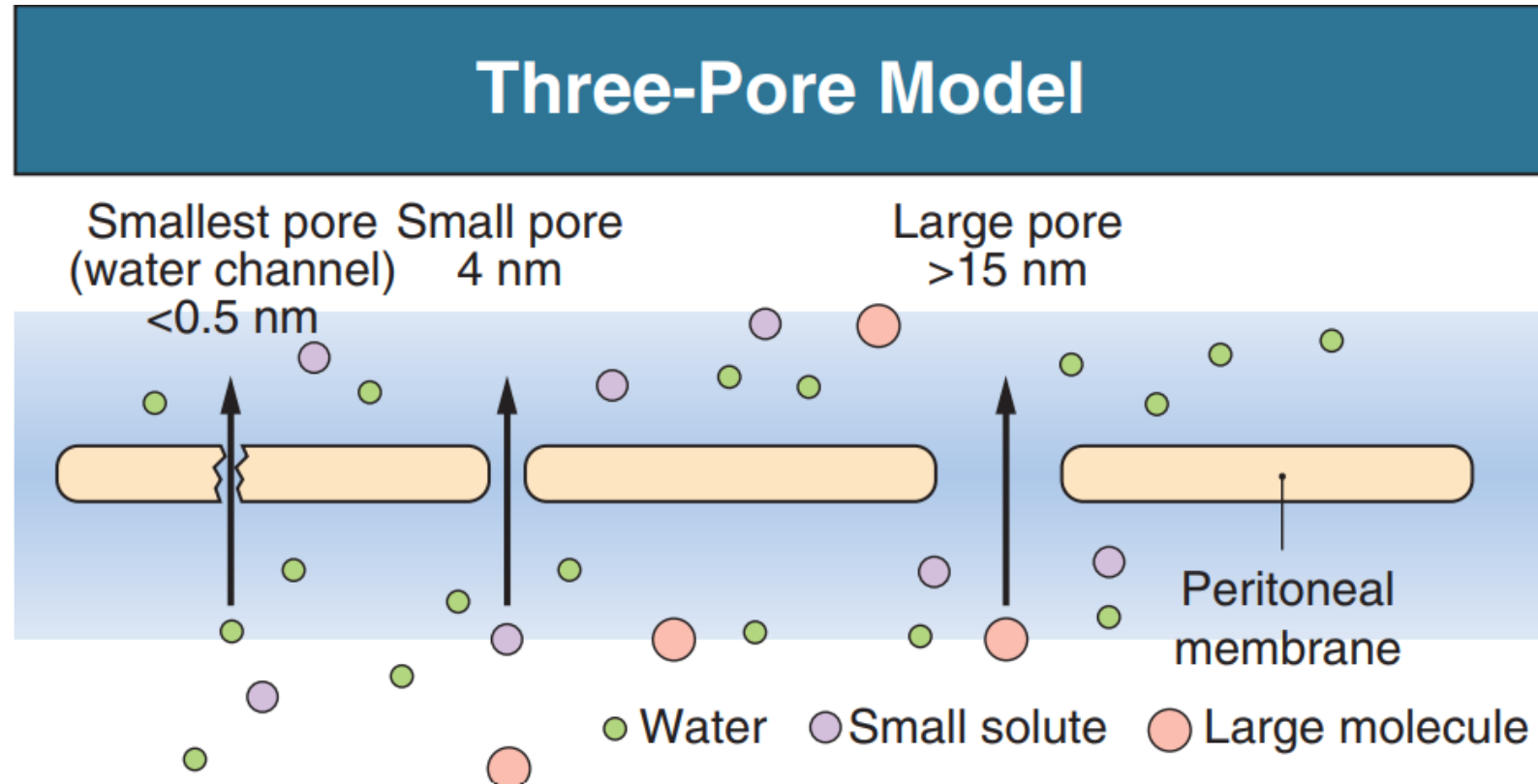


# Avantajele Dializei Peritoneale (DP)

- Prezervarea funcției renale.
- Nu este nevoie de acces vascular
- Mobilitate (de ex. pacientul poate să transporte aparatul de DP)
- Pacientul se implică în tratament.
- Terapie de domiciliu – menține independența pacientului
- Mai ieftină ca HD
- Risc mai mic de transmisie a virusurilor transmisibile prin sânge

# Fiziologia peritoneului ca membrană de dializă

- Membrană de dializă semipermeabilă a peritoneului este formată din endoteliu capilar, matricea extracelulară și mezoteliul peritoneal. Lichidele și solviții se transferă printr-un model denumit "3-pori":
  - *Porii mari* (20 – 40nm): permit trecerea macromoleculelor, cum ar fi proteine, să fie filtrate între compartimente (sânge și lichidul peritoneal)
  - *Porii mici* (4 – 6nm): responsabil pentru transportul solviților mici, cum ar fi sodiu, potasiu, ureea și creatinina
  - *Porii ultramici* (<0.8nm): transportă doar apa (reprezentată de canalul aquaporin 1)





# Contraindicațiile DP

- *Absolute*

- Pacientul sau îngrijitorul nu poate să fie instruit în mod adecvat în tehnica DP.
- Herniile inghinale, ombilicale sau diafragmatice (în special scurgerea pleuroperitoneală).
- Ileostomie sau colostomie.
- Infecții ale peretelui abdominal sau sepsis intra-abdominal, de ex. boală diverticulară activă

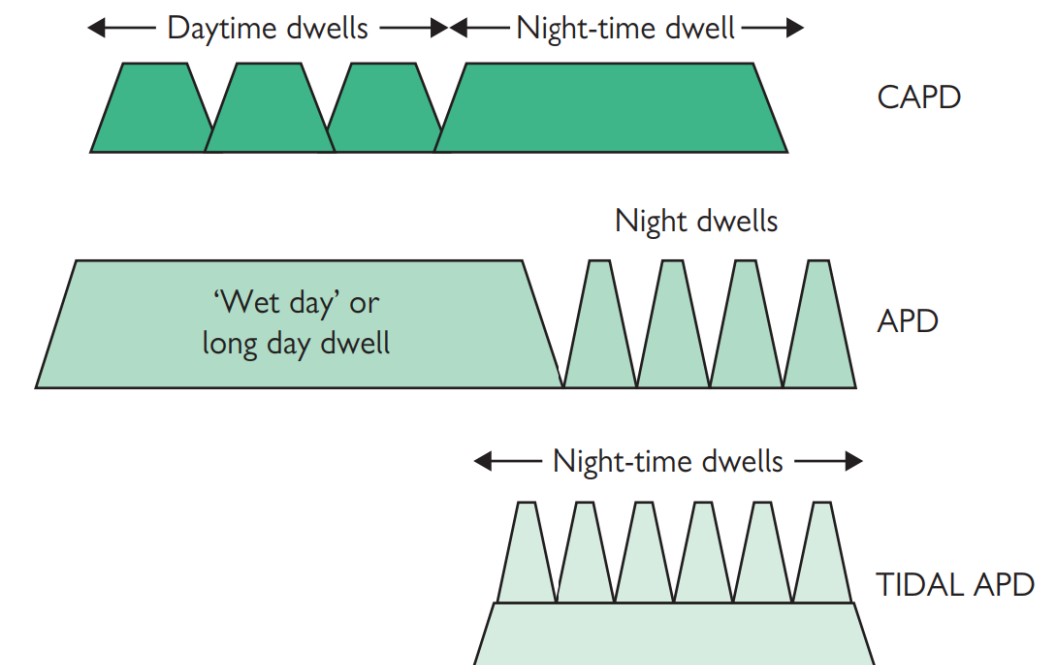
- *Relative*

- Anamneză de chirurgii abdominale (adeziuni). Cu cât este mai extinsă operația, cu atât DP-ul va avea succes.
- Obezitate morbidă (clearance inadecvat).
- Rinichii polichistici de dimensiuni mari (spațiu intraperitoneal insuficient).
- Gastropareză severă (înrautățirea vărsăturilor).
- Boală pulmonară severă.



# Tipuri de DP

- DP continuă ambulatorie
- DP automatizată
- DP automatizată ciclică
- DP automatizată intermitentă nocturnă




# Complicațiile DP

- Peritonita
- Infecția din locul ieșirii cateterului
- Probleme de scurgere de dializat prin catetere
- Scurgeri de lichid de dializă din cavitatea peritoneală
- Peritonita încapsulantă sclerozantă
  - o complicație severă a DP pe termen lung, cu un prognostic scăzut.
  - Este extrem de rară până la 3 ani de DP și are o incidență de aproximativ 5% la 5 ani

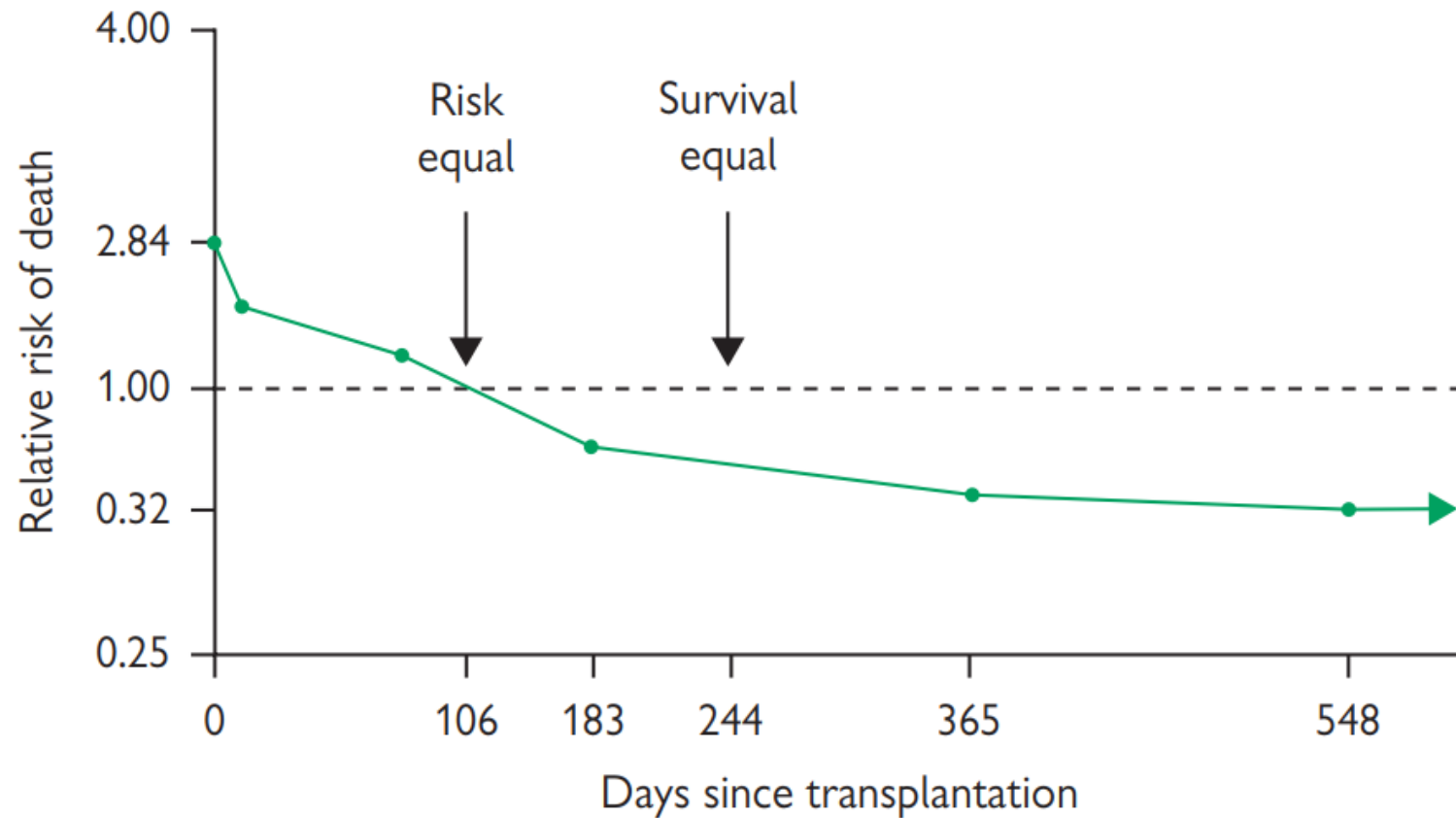
# DP vs HD

	Dializa peritoneală	Hemodializa
Viteza	Încet	Rapid
Locația procedurii	Acasă	Spital (de obicei)
Ultrafiltrarea	Presiune osmotică prin dializat de dextroză	Presiune hidrostatică
Eliminarea solviților	Gradient de concentrare și convecție	
Membrana	Peritoneu	Membrană semipermeabilă artificială
Metoda	Cateter în cavitatea peritoneală	Linie directă de la un vas arterial la apartul de rinichi artificial
Se preferă atunci	Se păstreze funcția reziduală renală Succesul depinde de prezența funcției renale reziduale Hemodinamic instabil	Prezența comorbidităților, fără funcție renală reziduală Istoric de operații chirurgicale abdominale

# Transplant renal. Beneficiile transplantului

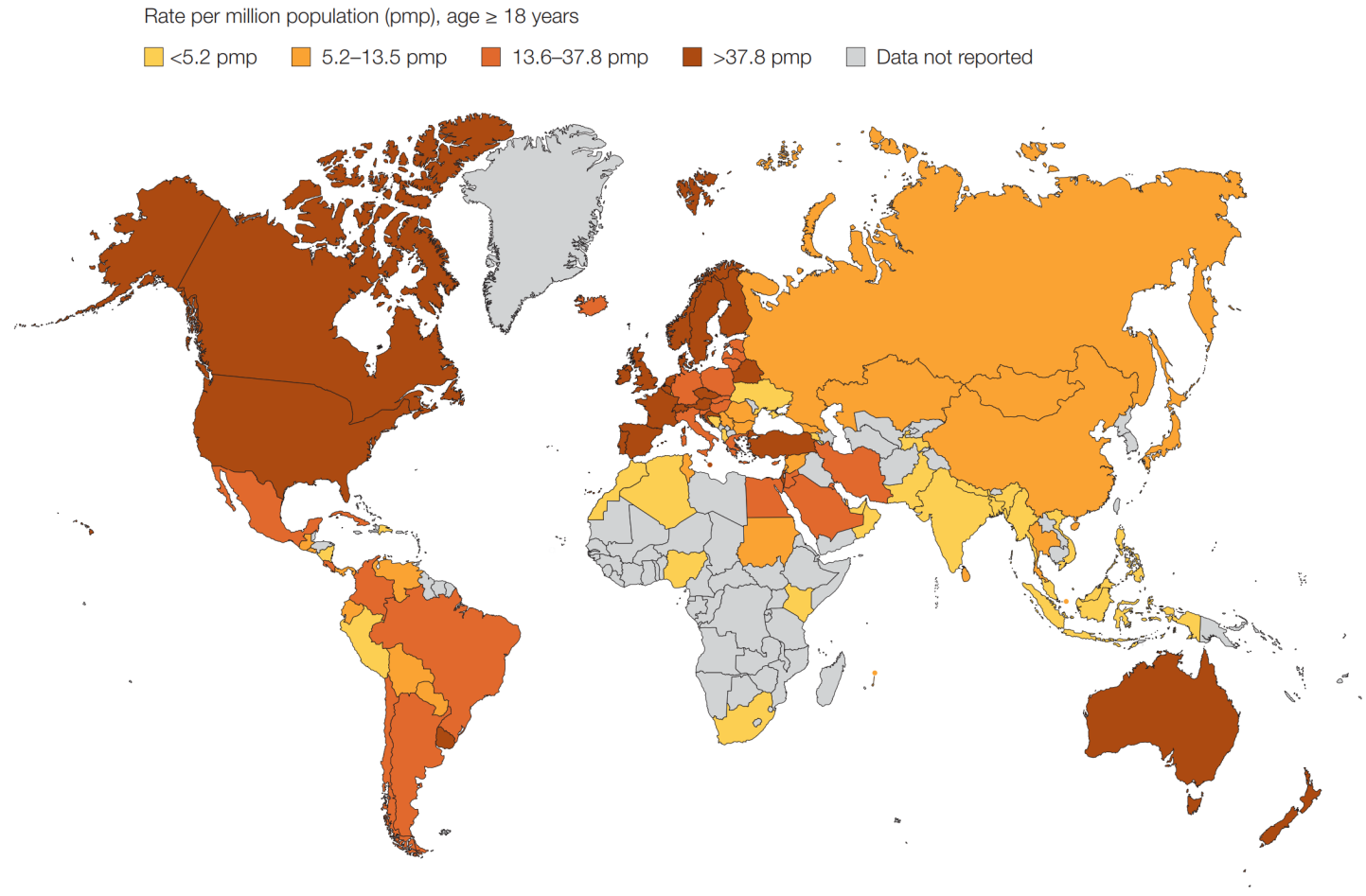
- Supraviețuirea mai bună a pacientului.
- Calitatea vieții mai bună.
- Corecția mai fiziologică a deșeurilor azotate, inclusiv a complicațiilor BCR, cum ar fi anemia și tulburările mineral osoase
- Funcție sexuală îmbunătățită, cât și fertilitate, inclusiv potențialul sarcinilor de succes la 
- Mai econom pentru stat: transplantul este mai puțin costisitor decât dializa (după primul an de supraviețuire)

# Rata de supraviețuire la pacienții transplantați renal



- Numărul pacienților pe lista de așteptare pentru un transplant la nivel mondial a ajuns la un platou în ultimii ani după o perioadă extinsă de creștere continuă. Cererea continuă să depășească oferta de organe.
- Acest lucru duce inevitabil la perioade mai lungi de așteptare pentru un rinichi
- Această diferență a încurajat utilizarea organelor de la mai mulți donatori marginali, de ex. donație după moarte cardiacă (DCD) și donatori vârstnici cu comorbiditate recunoscută, chiar și donatori infectați cu hepatită sau HIV.

# Global incidence of kidney transplantation



# Evaluarea recipientului

- *Imunologic*

- Grupa sangvină.
- Tipare HLA.
- Screening de anticorpi HLA.

- *Virologie*

- HIV.
- Hepatita B.
- Hepatita C.
- Virusul Epstein – Barr (EBV).
- Cytomegalovirus (CMV).
- Virusul varicella zoster (VZV).
- Toxoplasma.
- Sifilis.

- *Hematologie*

- AGS, PT/INR/APTT.
- Screeningul trombofiliei (dacă a avut recipientul un eveniment trombotic în anamneză, relevant în special la pacienții cu LES sau avorturi multiple spontane).
- Electroforeza proteinelor serice și urinare (la pacienții >60 ani)

- *Imagistic*

- Radiografia cutiei toracice
- EKG
- USG
- Doppler



# Compatibilitatea: donator-> recipient

- Grupa sangvină.
- Tiparea HLA.
- Anticorpi anti-HLA (în special anticorpi donator-specifici).
- Caracteristica donatorului:
  - Donare după moarte cerebrală
  - Donare după stop cardiac
- Caracteristica recipientului:
  - Timpul de când stă pe lista de așteptare, prioritate, cei care așteaptă de mai demult (principiul "first come, first served")
  - Vârsta: prioritate <18 ani.
  - Mismatch HLA, prioritate care nu au nici un mismatch
  - Anticorpi HLA, prioritate ceu
  - Prioritate medicală, de ex. pacientul care opțiuni limitate pentru un acces sustenabil la dializă



# Caracteristicile donatorului

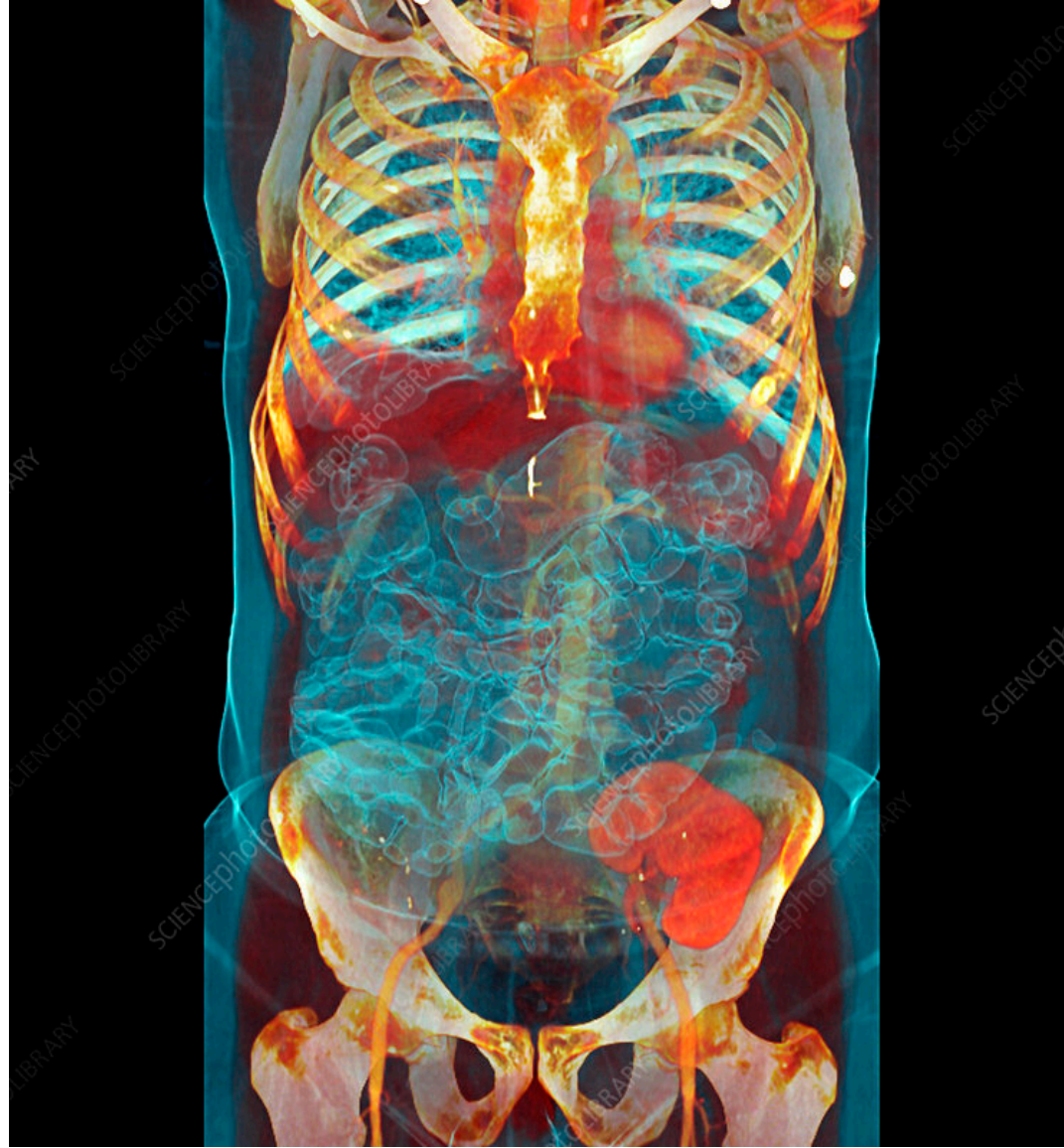
- Donator viu
- Donator după moarte cerebrală
- Donator după stop cardiac:
  - Clasificarea Maastricht (modificată)
    - Necontrolați (prelevarea organului nu poate fi plănuțit):
      - Categoria I: decedat până a ajunge la spital
      - Categoria II: tehnici de resuscitare fără succes
      - Categoria V: stop cardiac la un pacient spitalizat
    - Controlați (la care timpul de ischemie caldă este cunoscut, prelevarea organului poate fi plănuțit):
      - Categoria III: stop cardiac preconizat
      - Categoria IV: stop cardiac la un pacient în moarte cerebrală

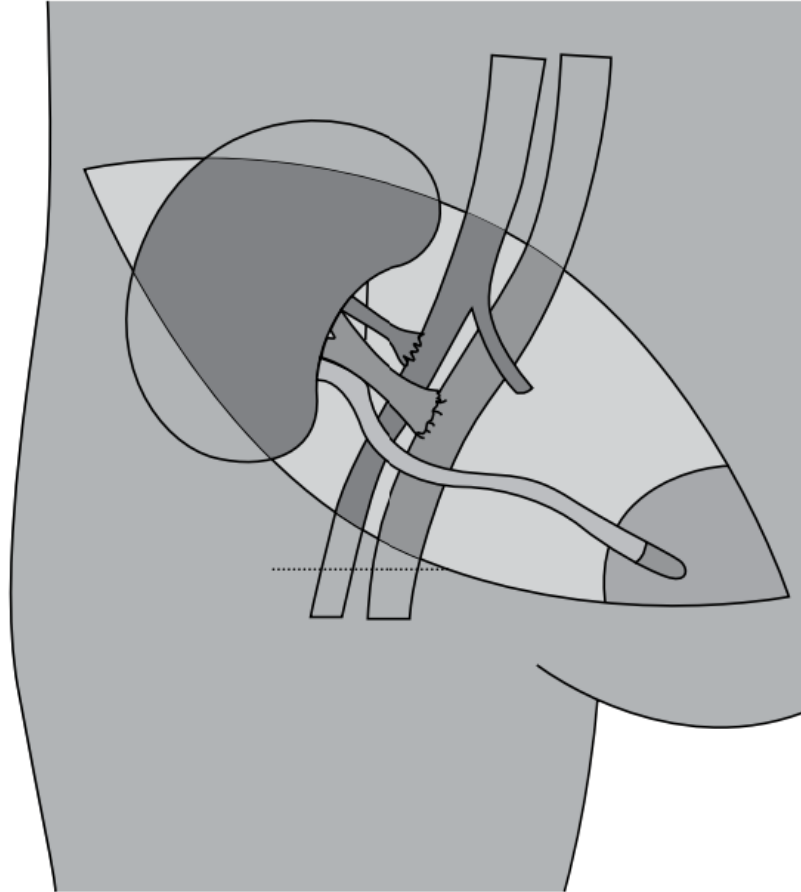
# Avantajele transplantării de la donator viu.

- O supraviețuire mai bună a grefei și a pacientului, comparativ cu transplantul de la donator decedat – indiferent de relația genetică sau nepotrivirea HLA.
- Transplantului preemptiv are cel mai bun rezultat
  - Timpul mai îndelungat la dializă este asociat cu rezultate mai slabe la transplantați
- Transplantul de la donator viu este o operație programată și mai ușor de organizat.
- Tehnicile operatorii laparoscopice au evoluat, iar recuperarea este mai scurtă
- Este posibil de ales gradul de *matching* HLA mai bun
- Transplantul de la donator viu extinde lista de donatori – ceea ce crește probabilitatea persoanelor care nu au altă opțiune să beneficieze de un organ
- Leziunea ischemică a grefei este minimă (↓ funcției întârziată a grefei)
- Imunosupresie mai mică
- Beneficii psihologice (compliance mai bună etc.)

# Dezavantajele transplantării de la donator viu.

- Mortalitatea periooperativă a donatorului ~1 din 3000 (cauze: boli cardiace ascunse, tromboembolism venos)
- Complicații majore apar în 2% (hemoragie intraoperativă, problemă cu plaga postoperatorie, tromboză venoasă profundă)
- Complicații minore – în 20%.
- Stresul psihologic al donatorului (și familiei).
- Riscul de dezvoltarea a TA crescute, proteinurie sau BCR la donator (RFG mediu la donator peste 25 de ani de la operație este ~70% comparativ cu RFG până la nefrectomie)
- Dificultatea de a garanta consimțământul acordat fără careva obligații. A fost cumva silit donatorul? De familie, constrângeri sociale etc. Potențialul donator trebuie evaluat fără prezența recipientului – dacă dorește, poate să își retragă consimțământul fără a aduce vreo explicație.





# Operație recipientului

- Rinichiul trebuie examinat înainte de a fi implantat, pe o masă separată
  - Evaluarea anatomie arteriale (arterele accesorii nu pot fi sacrificate, deoarece nu sunt colaterale). Venele – cu mai puțină strictețe. Uneori este necesară reconstrucția vasculară înainte de implantare
- Vena renală stângă este mai lungă, ce face implantarea mai ușoară
- Implantarea grefei este heterotopică, de obicei în fosa iliacă dreaptă (vasele iliace de obicei mai accesibile), deși unii chirurghi preferă să plaseze rinichiul drept în partea stângă și invers.
- O biopsie pre-implantare poate fi considerată (de ex. dacă donatorul este marginal) pentru a putea prezice funcția grefei în perioada post-operatorie
- Operația este extra-/retroperitoneală
- **Rinichiul nativ nu este îndepărtat.**



# Imunosupresia. Inducerea.

- Doze mai mare de medicamentele care ulterior vor fi utilizate pentru menținerea (ex. glucocorticosteroizi în doze mare cu ciclosporină sau tacrolimus, pentru a atinge ținte terapeutice cât mai devreme)
- Inducere cu anticorpi monoclanali (medicație "biologică"), poate fi anticorp care are efect de *depleție* sau *non-depleție*
- Anticorpi de *depleție*: OKT3, alemtuzumab
- Anticorpi care nu au efect de *depleție*: basiliximab
- În UK, inducerea cu anticorpi monoclonali >80% de transplanturi.



# Imunosupresia. Menținerea.

- Se administrează pentru toată viața pentru a preveni rejețul.
  - Oral, și include câteva grupe de medicamente
- Terapia triplă standard:
  - Inhibitor de calcineurină – ciclosporina, tacrolimus
  - Antimetabolit – acidul micofenolic, azatioprina, sirolimus
  - Glucocorticosteroizi

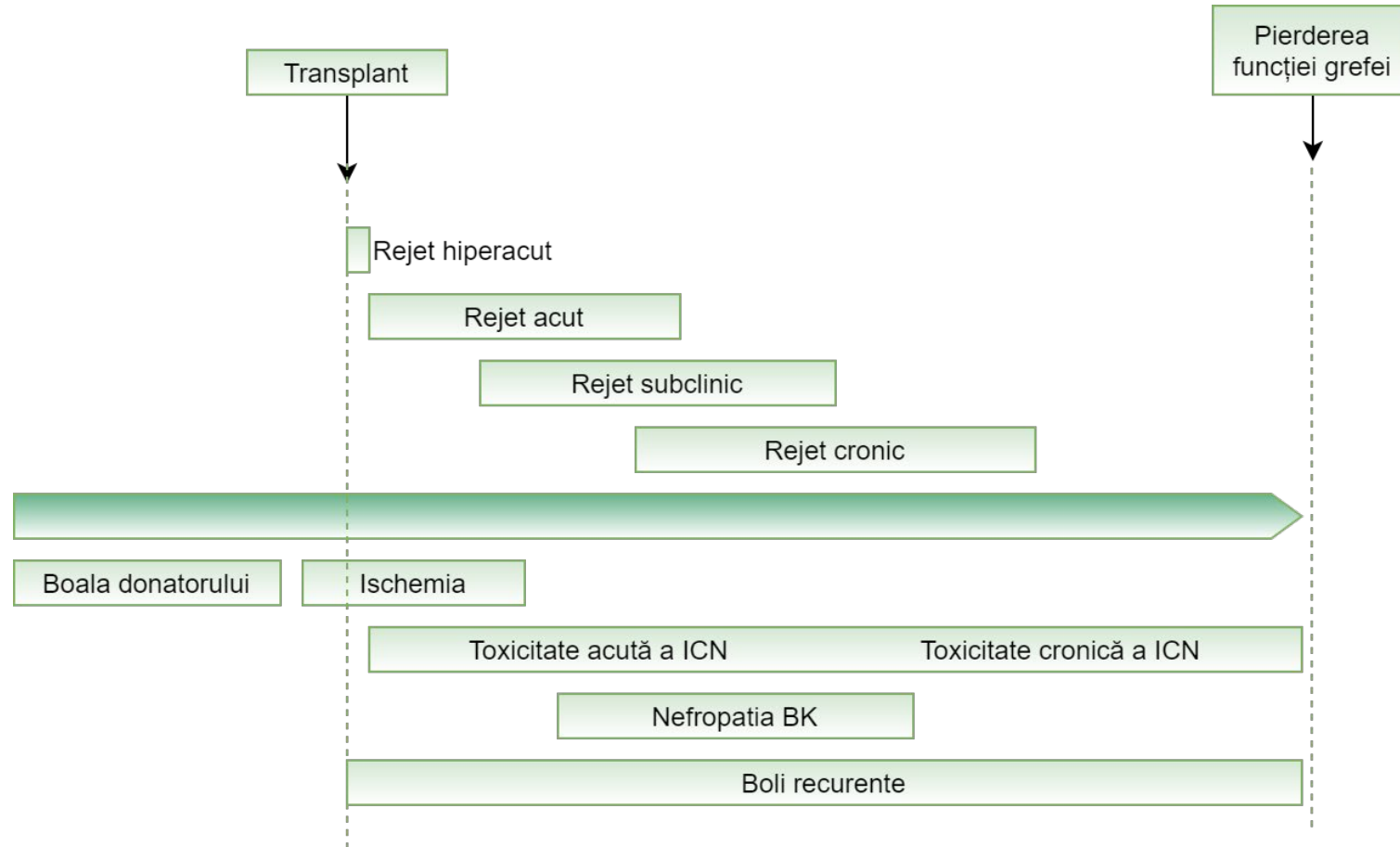
# Complicațiile transplantului. Acute.

- Hemoragia
- Infecția plăgii
- Tromboză/ocluzie venoasă
- Scurgeri urinare
- Limfocel
- Obstrucție urinară

# Complicațiile transplanatului. Cronice.

- Stenoză de arteră renală
- Stenoză ureterală
- Disfuncție vezicii urinare

# Disfuncția grefei



# Infecții post-transplant

- *1–6 luni*
  - Infecții virale (de obicei reactivarea bolilor latente): CMV, HSV, VZV, virusul EB, BK virus.
  - TB.
  - Infecții oportunistice: *Listeria*, *Aspergillus*, pneumonia cu *Pneumocystis*.
- *După 6 luni*
  - Patogeni comunitari
  - Infecții cronice virale: nefropatia BK, boală limfoproliferativă indusă de virusul EB

# Transplant rinichi-pancreas

- Pentru pacienții diabetici cu BCRT
- Beneficii:
  - Transplantul de pancreas corectează glicemia, ceea ce crește calitatea vieții (nu este nevoie de administrarea de insulină și dializă)
  - Prevenirea progresiei complicațiilor diabetice
  - Supraviețuirea comparabilă cu pacienții care urmează doar transplant de rinichi de la donator viu

# Viitorul TSFR

1. Dializă de o calitate mai bună
2. Rinichi artificial portabil
3. Biohibrid sau rinichi implantat
4. Rinichii regenerați
5. Rinichi 3D printați



## Wearable Artificial Kidney

