

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Bernic Jana, Tănase Adrian, Ciuntu Angela,
Gudumac Eva, Postolachi Serghei**

**Complicațiile renale
în intoxicațiile acute la copii**
Compedium

Chișinău, 2022

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

**Bernic Jana, Tănase Adrian, Ciuntu Angela,
Gudumac Eva, Postolachi Serghei**

**Complicațiile renale
în intoxicațiile acute la copii**
Compedium

Chișinău,
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2022

CZU 616.61-053.2-08+615.9
C 63

Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității,
USMF „Nicolae Testemițanu”
(proces verbal nr. 1 din 28.09.2021)

Autori:

Bernic Jana, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Tănase Adrian, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Ciuntu Angela, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Gudumac Eva, dr. hab. șt. med., prof. univ., acad. AȘM, Om Emerit.
Postolachi Serghei, dr. șt. med.

Recenzenți:

Dolghier Lidia, dr. șt. med., conf. univ.
Dumbrăveanu Ion, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Redactor: *Valentina Batâr*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN
REPUBLICA MOLDOVA

Complicațiile renale în intoxicațiile acute la copii : Ghid /
Bernic Jana, Tănase Adrian, Ciuntu Angela [et al.] ; Ministerul
Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: CEP *Medicina*,
2022. – 37 p. : tab.

Bibliogr.: p. 34-36 (41 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-82-247-3.

616.61-053.2-08+615.9

C 63

ISBN 978-9975-82-247-3.

© CEP *Medicina*, 2022

© Bernic Jana, Tănase Andrian ș.a., 2022

LISTA DE ABREVIERI:

ADH	– hormon antidiuretic
AINS	– antiinflamatoare nousteroidene
ARB	– antagoniști ai receptorilor angiotensinei II
BRC	– boală renală cronică
CARD	– dializă peritoneală continua ambulatorie
CAVH	– hemofiltrarea arterio-venoasă continuă
CAVVHD	– hemodiafiltrare continuă arterio-venoasă
CVVH	– hemofiltrare veno-venoasă continuă
CVVHD	– hemodiafiltrare continuă veno-venoasă
DP	– dializă peritoneală
DU	– departamentul de Urgență
HD	– hemodializă
HDF	– hemodiafiltrare
HDP	– hemodiaperfuzie
HF	– hemofiltrare
HP	– hemoperfuzia (hemosorbție)
HTA	– hipertensiune arterială
LRA	– leziune renală acută
MBG	– membrană bazală glomerulară
OMS	– Organizația Mondială a Sănătății
PF	– plasmafereză
RFG	– rată de filtrare glomerulară
SNC	– sistemul nervos central
SRO	– specii reactive de oxigen
UF	– ultrafiltrare izolată

Definiție

Intoxicația este definită de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca „o leziune care rezultă din expunerea la o substanță exogenă care provoacă leziuni celulare sau moarte”. Intoxicațiile pot fi inhalate, ingerate, injectate sau absorbite [8].

1. Incidența intoxicațiilor acute

La scară globală, se estimează că intoxicațiile provoacă 350.000 de decese în fiecare an, dintre care 45.000 se referă la persoanele cu vârsta sub douăzeci de ani, și contribuie la rate mai mari de mortalitate și morbiditate în această grupă de vârstă. Pentru populația generală rata sinuciderii la adolescenți este de 0,35 / 100.000, pe când cea pentru tentativă de sinucid este de 7,5 / 100.000 la băieți și 13 / 100.000 la fete [1]. În definiția adoptată de OMS se precizează:

„Sinuciderea este actul prin care un individ caută să se autodistrugă fizic, cu intenție mai mult sau mai puțin autentică de a-și pierde viața, fiind conștient mai mult sau puțin de motivele sale”.

Incidența și prevalența reală a afectării renale în cadrul intoxicațiilor acute depistate la copil nu este pe deplin cunoscută, iar modificările funcționale și structurale renale cauzate de nefrotoxine sunt nespecifice și de multe ori etiologia toxică este trecută în plan secund.

În 2017, cel de-al 35-lea raport anual al Asociației Americane a Centrului de Control al Otrăvirilor a făcut referire la mai mult de două milioane de solicitări pentru cazuri de expunere la substanțe toxice, dintre care mai mult de 50 % se refereau la intoxicații acute la copii cu vârsta sub 13 ani. Studiile recente raportează că intoxicația acută la copii prezintă un vârf de incidență bimodal: unul în jurul vârstei de 3 ani și al doilea în jurul primei etape a adolescenței. În funcție de luna calendaristică a anului, cele mai multe intoxicații s-au produs în lunile mai, iunie, iulie, noiembrie. Referitor la zilele săptămânii în care s-au produs intoxicațiile, s-a constatat că frecvența cea mai mare se atestă în zilele de duminică, sâmbătă și luni [4,5].

Conform unui studiu internațional multicentric transversal prospectiv, care a inclus copii cu intoxicații acute, cu vârsta sub 18 ani, din 105

departamente de urgență din 20 de țări, pe o perioadă de un an, au fost raportate 363.245 solicitări în departamentul de urgență pediatrică, dintre care 1727 au fost intoxicații acute (0,47 %; interval de încredere 95 %, 0,45 % – 0,50 %), cu o variație semnificativă a incidenței între regiuni. Majoritatea intoxicațiilor (1361 [80,6 %]) s-au produs la domiciliu fie prin ingestie (1504 [89,0 %]), fie prin inhalarea toxinei (126 [7,6 %]) [2].

Expunerile accidentale neintenționate au reprezentat 1157 intoxicații (68,5 %; în principal în America de Sud și regiunea Mediteranei de Est), cu medicamente (494 [42,7 %]), produse de uz casnic (310 [26,8 %]) și pesticide (59 [5,1 %]), acestea fiind cele mai frecvente toxine. Tentativele de sinucidere au reprezentat 233 de expuneri (13,8 %; în principal în regiunea Pacificului de Vest și America de Nord), medicamente terapeutice – 214 (91,8 %) în special cele psihotrope și acetaminofen fiind cele mai frecvente toxine [2,10].

Studiul prospectiv multicentric bazat pe registre de cohortă, include copiii cu intoxicații acute din 55 centre care au fost spitalizați în departamentele de urgență (DU) pediatrică ale Societății spaniole de medicină de urgență pediatrică între 2008 și 2017, a demonstrat că în perioada de studiu, au fost înregistrate 749 803 adresări în DU pediatrică, dintre care 1749 au fost pentru otrăviri (0,23 %). Printre toxinele cel mai frecvent implicate au fost medicamentele – 845 (48,3 %) cazuri, produsele de uz casnic – 387 (22,1 %) cazuri, etanolul – 168 (9,6 %), produsele cosmetice – 88 (5 %) și CO₂ – 73 (4,2 %). Au fost identificate cinci tipuri de adresări cu otrăviri. Două tipuri care au avut loc la domiciliu la copiii mici și au reprezentat 1368 de episoade (78,2 %): ingerări accidentale neintenționate și erori de dozare a medicamentelor terapeutice 791 (45,2 %). Marea majoritate au folosit unele combinații medicamentoase sau asociere cu alcool. Ponderea cea mai mare au avut sedativele, nesteroidienele, antiepilepticele, antibioticele, antihipertensivele, antispasticele, antiemeticele și cu un preparat neidentificat.

Ingerările neintenționate de produse de uz casnic și produse cosmetice au constituit 577 (33 %). Toxinele cel mai frecvent implicate au fost benzodiazepinele și detergenții din fiecare grupă.

Restul de trei grupe au necesitat mai multe intervenții în DU și au avut o rată mai mică de gestionare ambulatorie: ingestie intenționată sau voluntară de medicamente terapeutice (105,6 %), mai frecvent încercări de sinucidere, în principal cu benzodiazepine sau combinații de medicamente terapeutice), inhalare neintenționată de CO₂ (76, 4,3 %) și ingestia recreativă a etanolului sau consumul de droguri ilicite (200, 11,4 %) [12, 17].

Prezentăm rezultatele evaluării pacienților cu intoxicații acute spitalizați în secția de reanimare, terapie intensivă și metode extracorporale de detoxicare a IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” în anilor 2020 (tab. 1)

Tabelul 1

Numărul total de intoxicații acute în secția Reanimare, terapie intensivă, toxicologie și metode extracorporale de detoxicare în IMSP ICSOSM Centrul științifico-practic de chirurgie pediatrică „N.Gheorghiu”

	Patologia	Cod	Nr. pacienți
1.	Intoxicație cu medicamente	X 40-X42	97
2.	Intoxicație cu alcool	X 45	4
3.	Intoxicație cu gaze	X 47	6
4.	Intoxicație cu subst. chimice	X 49	61
5.	Intoxicație cu ciuperci, plante	T 62.0	29
7.	Intoxicații cu subst. fosfor organice		5
8.	Intoxicații cu nitrati		0
9.	Intoxicație cu produse petroliere		1
	TOTAL		203

În urma studiului s-a constatat că au prevalat intoxicațiile medicamentoase – 97 pacienți, fiind urmate de intoxicațiile chimice – 61 cazuri. Intoxicațiile cu ciuperci, plante s-au înregistrat în 29 czuri.

Factorii de risc pentru intoxicații acute includ: vârsta și sexul. Sexul masculin predomină cu un risc mai mare de intoxicație în toate grupele de vârstă. Relația dintre vârstă și riscul de intoxicație are o distribuție bimodală cu două vârfuri cu cel mai mare risc între 1 și 4 ani,

precum și între 13 și 18 ani. Adolescența este o vârstă la care trăirile afective, eroismul sunt deseori exacerbate [19].

Vârsta este, de asemenea, asociată cu o schimbare a mecanismului intoxicației: în timp ce majoritatea intoxicațiilor înainte de vârsta de 14 ani sunt neintenționate, proporția otrăvirilor voluntare crește dramatic de la această vârstă. Majoritatea intențiilor de sinucidere la adolescenți constau în intoxicații intenționate (voluntare), reprezentând o treime din totalul otrăvirilor din acel interval de vârstă. Studiile în această problemă arată că printre factorii cauzali ai intoxicațiilor voluntare la adolescenți se numără: decepția, dezamăgirea, anxietatea, violența, teama de viitor, tulburările de comportament, abuzuri sexuale sau fizice etc. [16].

Intoxicațiile la copii au o prevalență crescută și constituie un factor de risc în creșterea complicațiilor, a mortalității, a duratei de spitalizare și a costurilor [22].

Complicațiile pot fi prezente încă la internare sau se pot dezvolta pe parcursul spitalizării, în special în lipsa indentificării precoce a substanței ingerate de pacient. Identificarea cauzelor la internare și mai apoi pe parcursul spitalizării reprezintă prima etapă, obligatorie pentru elaborarea unei strategii terapeutice care să contribuie semnificativ la ameliorarea prognosticului. Printre cele mai frecvente complicații la copii sunt nefropatiile acute toxice [14, 17].

Nefropatiile acute toxice ale copilului sunt entități clinice dificil de delimitat, în special la copii, în cadrul afecțiunilor renale, la cei cu evoluție acută sau, mai ales, subacută.

Numeroase substanțe toxice pot să determine o alterare majoră a funcționalității glomerulare și/sau tubulare renale, inducând o leziune renală acută (LRA), având caracter funcțional sau organic [20].

2. Anatomia rinichiului

Rinichii sunt organe pereche, situate retroperitoneal în regiunea lombară, de o parte și de alta ale coloanei vertebrale. Rinichiul este alcătuit din parenchim și sistemul colector. Pe secțiune frontală la nivelul parenchimului se delimitează o zonă corticală externă și o zonă medulară internă.

Zona corticală externă (cortexul) se întinde de la capsulă până la bazele piramidelor Malpighi. Se caracterizează prin:

- culoare roșie-brună;
- conține glomerule ale nefronilor;
- reprezintă stratul de filtrare al rinichilor.

Zona medulară se întinde de la baza piramidelor până la papile și se caracterizează prin:

- este o zonă internă;
- conține aproximativ 10-18 piramide Malpighi;
- este stratul tubilor uriniferi și ai ansei Henle;
- prezintă un țesut în interiorul măduvei rinichiului (medula renală), prevăzut cu un hil renal, locul unde pătrund în rinichi ureterele și vasele sangvine.

Piramida prezintă o bază și o papilă care bombează în lumenul unui caliciu mic. De la baza fiecărei piramide se proiectează prelungiri radiare medulare cu vârful spre exterior – piramidele Ferrein, în jur de 500 pentru fiecare piramidă Malpighi. Piramidele sunt separate unele de altele printr-o bandă de țesut cu aspect asemănător labirintului, numită *coloana Bertin*. Teritoriul centrat de o piramidă Malpighi, limitată lateral printr-o linie care trece prin mijlocul unei coloane Bertin, constituie un lob renal, iar teritoriul centrat de o piramidă Ferrein constituie un lobul renal.

Lobulația prezentă în cursul embriogenezei persistă și la făt, dar se atestă și dispare pe la vârsta de 4 ani, astfel încât, după această vârstă, organul este neted.

Forma: la nou-născut, rinichii sunt rotunjiți, ovoidali. După vârsta de 2 ani, ei încep să capete forma unui bob de fasole.

Pe parcursul dezvoltării postnatale, sistemul excretor al rinichilor își continuă dezvoltarea. Astfel, grosimea stratului cortical la nou-născut constituie 1/4-1/5 din grosimea substanței medulare, pe când la adult – 1/2-1/3.

Volumul corticală-medulară crește pe seama corticalei.

Creșterea masei țesutului renal depinde nemijlocit de creșterea și diferențierea nefronilor, care, la copii, nu sunt dezvoltați pe deplin. În

rinichii copiilor constatăm un număr mare de nefroni cu glomerule mici, slab diferențiate și care nu funcționează. În medie, grosimea tubilor contorți ai nefronului la copil este de 18-36 mcm, iar la adulți – de 40-60 mcm. Creșterea nefronilor continuă până la maturizarea sexuală. Cu vârsta, concomitent are loc creșterea masei tubilor, iar cantitatea glomerulelor la o unitate de suprafață renală scade.

S-a constatat că la nou-născut, unei unități de țesut renal îi revin aproximativ 50 de glomerule; la copiii de 8-10 luni – 18-20 de glomerule, iar la maturi – 4-6 glomerule.

Sistemul colector cuprinde calicele – formațiuni în formă de pâlnie, în care drenează piramidele renale; vârfurile piramidelor formează papila renală, în care intră calicele minore. Fiecare papilă prezintă 15-20 de mici perforații, formând *aria cribroza*. *Calicele minore*, în număr de 8-10, formează 2-3 *calice majore*. Calicele majore se unesc și formează *pelvisul renal*.

Nefronul reprezintă *unitatea structurală și funcțională a rinichiului* și este alcătuit din: *corpusculul renal, tubul proximal, ansa Henle și tubul distal*. Fiecare nefron se prelungește cu un *tub colector*, care se leagă cu *canalul colector*. Canalul colector nu face parte din nefron, deoarece, embriologic, derivă din mugurele ureteric, în timp ce nefronul derivă din blastemul metanefric.

Corpusculul renal (sau corpusculul Malpighi) are doi poli – vascular și urinar. La polul vascular pătrunde *arteriola aferentă*, care se împarte în 4-6 ramuri, drenate apoi de *arteriola eferentă*, care părăsește polul vascular. La polul urinar, camera urinară se deschide în tubul proximal.

Corpusculul renal este format, la rândul său, din glomerulă, capsula Bowman și aparatul juxtaglomerular. Corpusculii renali sunt situați în corticală, dar cu localizare topografică diferită: juxtamedulari, medio-corticali și corpusculii corticali superficiali.

Particularitățile glomerulei renale:

- are dimensiunea de aproximativ 200 μm;
- este localizată în corticală;

- este alcătuită din 50 de anse capilare, înfășurate în jurul unor tije intercapilare ce formează țesutul mezangial;
- capilarele glomerulei pătrund în porțiunea dilatată a tubului urinar, numită *capsula Bowman*;
- sângele capilarelor glomerulare provine din arteriola aferentă și părăsește glomerula prin arteriola eferentă, diametrul căreia constituie 1/2 din diametrul arteriolei aferente;
- presiunea sângelui din glomerulă produce filtrarea plasmăi în capsula Bowman, iar de aici ajunge în tubul proximal.

Glomerula este o structură lobulară rezultată din capilarizarea arteriolei aferente. Suprafața medie a unei glomerule este de $0,3 \text{ mm}^2$, iar suprafața glomerulară totală este de 6000 cm^2 , 10% din ea fiind constituită din pori, la nivelul cărora are loc filtrarea.

Capsula Bowman are două foițe – foița parietală și foița viscerală – care delimitează camera urinară. *Foița viscerală* a capsulei Bowman (epiteliu podocitar) învelește capilarele glomerulare și suporturile lor. *Foița parietală* (epiteliu pavimentos simplu) se sprijină pe membrana bazală, la polul vascular se răsfrânge și se prelungește cu foița viscerală; la polul urinar se continuă cu epiteliul tubului proximal.

Filtrul glomerular este alcătuit din trei straturi: endoteliul fenestrat, membrana bazală glomerulară (MBG) și epiteliul podocitar.

Factorii de risc pentru nefropatie toxică

Factori specifici rinichilor

- Rata ridicată de administrare a medicamentelor în rinichi
- Mediu renal relativ hipoxic, leziunea ischemică în șoc
- Creșterea concentrației de medicament / toxine în medula renală și interstițiu
- Biotransformarea substanțelor în specii reactive de oxigen (SRO), provocând stresul oxidativ
- Rata metabolică ridicată a celulelor tubulare din ansa Henle
- Adaptarea tubulară toxică a toxinelor

Factori specifici pacientului

- Sindrom nefrotic, ciroză, icter obstructiv

- Boala renală acută sau cronică – afectare preexistentă
- Epuizarea volumului de sânge circulant
- Rata de filtrare glomerulară (RFG) diminuată
- Reabsorbția crescută a toxinelor tubulare proximale
- Fluxul de urină tubular distal lent
- Tulburări metabolice
- Hipokaliemie, hipomagnezemie, hipocalcemie
- Hipercalcemia
- pH-ul alcalin sau urină acidă
- Reacții alergice crescute la medicamente
- Farmacogenetica care favorizează toxicitatea medicamentului / toxinelor

Cel mai important factor de risc pentru apariția leziunilor renale după intoxicație îl reprezintă afectarea preexistentă a funcției renale, ulterior leziunea ischemică, după alterarea fluxului sangvin renal (șocul)

- ***Factori specifici medicamentelor***

- Expunerea la doze mari de medicamente / toxine și durata prelungită a terapiei
- Medicamentul sau metabolitul insolubil formează cristale în lumenul intratubular
- Efecte nefrotoxice directe potențiale ale medicamentului sau toxinei
- Combinațiile medicamentoase sporesc nefrotoxicitatea
- Concurența dintre toxinele endogene și exogene pentru transportorii excretori tubulari renali crește acumularea de toxine intracelulare [15].

3. Fiziopatologie

Conform clasificăției Goldfrank's (2006), disfuncțiile renale toxice funcționale sunt caracterizate prin alterarea funcției renale, cu menținerea unei rate normale a ultrafiltratului glomerular. Totodată, aceste tipuri de disfuncții renale sunt greu de diagnosticat clinic, mai ales la copii, și

necesită o examinare paraclinică complexă pentru a demonstra prezența rolului substanței toxice:

- acidozelor tubulare;
- sindromului de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (ADH);
- diabetului insipid nefrogen.

Este demonstrat că în intoxicațiile acute, pe lângă injuria ischemică, se asociază și cea toxică (prin retrodifuziunea filtratului glomerular, mai accentuată în caz de LRA cauzată de nefrotoxice) [23]. Această asociere se explică prin următoarele mecanisme patofiziologice:

- acumularea substanțelor toxice hidrofiele în urină și parenchimul renal, din cauza retrodifuziunii tubulare, care au o circulație intrarenală de durată;
- toxicitatea medicamentelor se poate realiza și prin alterarea hemodinamicii renale și a mecanismelor de autoreglare (antiinflamatoare nonsteroidene (AINS), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA));
- alterarea membranelor celulare și mitocondriale poate duce la creșterea consumului inefficient de oxigen, cu producerea speciilor reactive de oxigen și crearea leziunilor adiționale;
- substanțele toxice pot acționa asupra sistemului mitocondrial, producând depleția de **ATP** [22].

4. Mecanisme patogenice

Disfuncțiile renale toxice propriu-zise reprezintă LRA toxică, caracterizată prin reducerea ratei filtratului glomerular și alterarea funcționalității tubilor renali.

Nefropatiile toxice pot fi realizate prin șase tipuri de mecanisme patogenice :

- 1.Toxicitate directă
- 2.Toxicitate prin hemoliză
- 3.Toxicitate prin rabdomioliză
- 4.Toxicitate prin alterarea excreției renale
- 5.Toxicitate prin reacții imunologice

6. Toxicitate prin insuficiență circulatorie acută

- tip insuficiență renală prerenală

1. **Toxicitatea directă la nivel renal** este realizată de foarte multe substanțe toxice implicate în etiologia intoxicațiilor acute la copil, și sunt sintetizate ca:

- metale: arsenic, bariu, bor, cadmiu, mercur, plumb, aur
- AINS: salicilați, ibuprofen, acetaminofen,
- antibiotice: cefalosporine, gentamicină, colistin, neomicină, streptomycină, tetracicilină
- anestezice: metoxiflurani – induc oxaloză
- etilenglicol: induce oxaloză
- tetraclorura de carbon: oxaloză și citoliză hepatică
- paracetamol: nefrită toxică asociată cu necroză hepatică
- produși de contrast iodați: nefropatie gravă prin toxicitate directă

2. **Toxicitatea renală prin hemoliză** se realizează prin precipitarea unei cantități mici de hemoglobină la nivelul tubilor renali, unde și se produce destul de frecvent necroza tubulară acută.

Sunt studiate 2 grupe de substanțe toxice care produc hemolize massive, ca:

- a) Agenți methemoglobinizanți: nitriți, nitrați, fenoli, anilină, toluen, benzaldehidă, etil englicol
- b) Hemolize alergice prin autoanticorpi: isoniazidă, clorpromazină, chinidină, penicilină

3. **Toxicitatea renală prin rhabdmioliză** necroza fibrelor musculare este destul de frecvent diagnosticată în intoxicațiile severe la copil și se dezvoltă din cauza cantității mari de mioglobină, produs cu toxicitate renală remarcabilă.

Rhabdmioliza se asociază în următoarele tipuri de intoxicații:

- Opiacee, barbiturice, benzodiazepine – induc come prelungite cu mioliză de compresiune
- Antidepresive triciclice, carbamazepină, fenoli, raticide – induc convulsii severe subintrante, prelungite
- Neuroleptice majore – induc hipertermie malignă

- Heroină, cocaină, fenotiazine – toxicitate musculară direct

4. Toxicitatea prin alterarea excreției renale este prezentă mai frecvent în intoxicațiile care alterează funcționalitatea vezicii urinare și realizează o insuficiență renală acută postrenală.

Intoxicațiile cele mai frecvente, asociate cu acest tip de insuficiență renală sunt:

- intoxicația acută cu etilenglicol prin cristalurie cu acid oxalic;
- intoxicațiile acute cu antimitotice prin precipitare de acid uric;
- intoxicațiile acute cu litiu și bismut;
- intoxicațiile acute cu diuretice osmotice;
- intoxicațiile acute cu clozapină în care apare diabet insipid nefrogen prin incapacitatea rinichiului de a răspunde la ADH;
- retențiile acute de urină pot să realizeze un tablou de „anuria” în cadrul intoxicațiilor acute cu anticolinergice, antihistaminice, antidepresoare triciclice, atropină și scopolamine [24].

5. Toxicitatea prin reacții imunologice se realizează în intoxicațiile cu fenindionă și meticilină.

6. Toxicitatea ce induce LRA de tip prerenal: are ca prototip acțiunea medicamentelor cu impact major asupra vasomotricității. Alterarea funcției renale are loc prin vasodilatația sistemică care induce vasoplegie și sindromul de deshidratare acută, șoc hipovolemic = TAM < 50 mm Hg precum și reducerea fluxului sangvin renal.

Produsele care pot induce o astfel de toxicitate sunt reprezentate de: antidepresive triciclice, digitalice, colchicină, beta-blocante, barbiturice, carbamați.

5. Manifestari clinice

Afectarea renală din intoxicațiile acute poate prezenta:

1. Disfuncții renale toxice funcționale:

- acidoză tubulară;
- sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic;
- diabetul insipid nefrogen.

În perioada incipientă se va produce o insuficiență renală funcțională însoțită de:

- scăderea debitului urinar;
- creșterea pronunțată a osmolarității urinare peste 1,200 mOsm;
- creșterea ureei sangvine;
- natriureza crescută.

Perioada dată este dominată de semnele agresive ale toxinei care a provocat LRA. La unii pacienți semnele renale sunt foarte puțin evidente, la ei domină tabloul clinic de hemoragii, pancreatită acută etc. [26, 29].

2. *Insuficiența renală acută toxică poate realiza toate cele 3 forme, dar și diverse combinații ale mecanismelor patofiziologice.*

1. Leziune renală acută toxică:

a. *Prerenală*

b. *Postrenală* prin:

- cristalurii toxice;
- retenție acută de urină prin disfuncție a vezicii urinare.

c. *Renală intrinsecă* prin:

- necroză tubulară acută;
- nefrită interstițială acută;
- vasculită acută.

În leziunea renală organică în intoxicații urmărirea atentă a diurezei poate decela în faza acută:

- debit urinar variabil de la oligurie la anurie;
- osmolaritate urinară mică – 300 mOsm;
- uree sangvină crescută de peste 10 ori față de indicele normal.

Lezarea acestor zone specifice ale rinichilor determină ≥ 1 din următoarele sindroame clinice renale: LRA, diverse tubulopatii, stări patologice vasculare și glomerulare și boala renală cronică (BRC) sunt principalele sindroame renale clinice [30].

Sindroame clinice renale cauzate de nefrotoxine

• Leziuni renale acute

- azotemie prerenală
- necroză tubulară acută
- nefrită interstițială acută

- glomerulonefrită acută
- nefropatie cristalină
- nefropatie obstructivă
- **Tubulopatii**
 - acidoză tubulară renală / sindrom Fanconi
 - sindromul Bartter-like
 - irosire de potasiu
 - acidoză tubulară renală distală
 - diabet zaharat nefrogenic insipid
- **Proteinurie**
 - sindrom nefrotic
 - glomerulonefrită cu schimbări minimale
 - glomerulonefrită simpatică
 - glomeruloscleroză segmentară focală
 - altele
- **Sindromul nefritic**
 - microangiopatie trombotică
 - vasculită și hipersensibilitate
- **Boala renală cronică**
 - evoluția secundară a bolii renale indusă de toxine
 - nefrită tubulo-intersifială cronică

Leziunea renală acută evoluează în 4 stadii.

I. **Stadiul de debut** – durează 6-24 ore și este dominat de manifestările maladiei de bază, care a dezvoltat LRA și a redus diureza. Sunt prezente semnele de șoc, cu diminuarea filtrației glomerulare, ca rezultat al insuficienței vasculare renale. Scade diureza, iar funcția de concentrare a urinei rămâne normală sau (< 1014-1015).

II. **Stadiul oligoanuric** –are o durată de 3 săptămâni. În tabloul clinic predomină afectarea tuturor organelor și sistemelor: oligoanurie, edeme, majorarea masei corporale, dereglarea metabolismului hidroelectrolitic și hiperhidremie etc.

- **Sindromul uremic**, se asociază în stadiul oligoanuric, și include mai multe tulburări:

hiperazotemia: miros de amoniac din cavitatea bucală, prurit, dereglarea somnului, anorexie;

- *hidroelectrolitice și acido-bazice*: hiperkaliemie, hiponatriemie, hipocalcemie, hiperfosfatemie, acidoză metabolică;
- *cardiovasculare*: aritmii, tahicardie, majorarea limitelor cordului, hiper- sau hipotensiune, insuficiență cardiacă congestivă, edeme periferice, pericardită uremică;
- *respiratorii*: respirația Kussmaul, polipnee, edem pulmonar acut, plămân uremic, raluri în plămâni, edem interstițial în plămâni;
- *digestive*: uscăciune în gură, grețuri, vome, sughiț, diaree sau constipație, meteorism, hemoragii digestive, anorexie, hepatomegalie, icter, dureri abdominale;
- *renale*: dureri în regiunea lombară, edeme, proteinurie, hematurie;
- *neuropsihice*: letargie, oboseală, agitație, spasme musculare, alterarea conștienței până la comă uremică, edem cerebral, acidoză, crize convulsive și tetaniforme;
- *hematologice*: hemoliză uremică, leucocitoză, trombocitopenie, sindroame hemoragice, anemie (ca urmare a micșorării duratei de viață a eritrocitelor), inhibarea hematopoiezei, prin scaderea sintezei de eritropoietină;
- *imune*: imunodepresie;
- *cutanate*: erupții, echimoze, purpuri, infecții.

III. **Stadiul de restabilire a diurezei** – durează de la 3-5 zile până la 2-3 săptămâni, cu restabilirea treptată a diurezei. În perioada incipientă a fazei este prezentă polyuria: în decursul a 24 de ore se elimină până la 3-5 litri de urină, (hipoizostenurie, hiperazotemie, cilindrurie). Ulterior, are loc restabilirea diurezei; dispar simptomele de hiperhidratare, azotemia, hipercalcemia, acidoza. Se normalizează tensiunea arterială.

IV. **Stadiul de recuperare** – se instalează treptat, prin normalizarea markerilor de laborator, diminuarea manifestărilor clinice caracteristice

LRA, cu restabilirea funcției renale, recuperarea anemiei și normalizarea tensiunii arteriale.

6. Examinări paraclinice

Diagnosticul nefrotoxicității se bazează pe două elemente fundamentale:

A. examenul clinic al pacientului;

B. investigațiile paraclinice.

A. Examenul clinic include o anamneză extrem de minuțioasă prin care se indentifice următoarele date:

- vârsta, greutatea
- obiceiurile alimentare și natura alimentelor consumate;
- antecedentele personale patologice;
- tratamentele efectuate, denumirea medicamentelor, posologia lor, durata și calea de administrare, asocierile medicamentoase;
- dacă a fost expus sau a venit în contact cu substanțe toxice;
- investigațiile radiobiologice efectuate și toleranța lor;
- dacă a prezentat fenomene alergice sau dacă a efectuat vaccinări recente;
- care sunt manifestările clinice și modul lor de debut;
- dacă a prezentat edeme sau hipotensiune arterială în perioada precedentă.

Examenul clinic. În momentul prezentării pacientului, examenul fizic trebuie concentrat asupra funcțiilor vitale ale aparatului cardiovascular și respirator, sistemului nervos. Funcțiile vitale vor fi monitorizate pe tot parcursul tratamentului și supravegherii.

Examenul clinic reprezintă un moment important și adesea esențial pentru diagnosticul intoxicațiilor, deoarece poate fi identificat un sindrom toxic specific. Acțiunea unor toxice poate provoca modificări clinice caracteristice. Astfel, *convulsiile* sunt determinate de intoxicații cu stimulente ale NC (amfetamine, antidepressive triciclice, substanțe org fosforate). *Coma* însoțește intoxicațiile cu deprimante ale sistemul nervos central (SNC) – alcool, cloralhidrat, barbiturice, ș. a. *Dilatarea papilară* sugerează intoxicații cu atropină, beladonă, efedrină. *Pupilele*

punctiforme se atestă în intoxicația cu opiacee, nicotină, substanțe cu efecte muscarinice. Substanțele caustice acide provoacă leziuni ulcerate ale mucoasei bucale și ale pielii. *Colorația cianotică* intensă a tegumentelor mucoaselor care nu se ameliorează prin oxigenoterapie fiind însoțită de dispnee, apare în intoxicația cu substanțe globinizante.

Examenul fizic al pacientului trebuie făcut sistematic, cu evaluarea clinic-paraclinică a aparatului renourinar.

Screeningul toxicologic. Orice medicament sau substanță aduse de familie sau de persoanele din anturajul copilului drept suspectate a fi cauza intoxicației trebuie trimise laboratorului de toxicologie. Se trimit, de asemenea, probe din lichidul de lavaj gastric, sânge, urină. **Analiza toxicologică a sângelui trebuie să fie cantitativă**, pentru a stabili nivelul seric al unui anumit toxic. Analiza toxicologică a urinei constă în determinări calitative, de o deosebită importanță fiind identificarea toxicelor cu largă distribuție, a celor cu înaltă liposolubilitate sau cu durată lungă de înjumătățire.

Deoarece screeningul toxicologic negativ nu exclude posibilitatea supradozajului unor medicamente, clinicianul trebuie informat de către laborator pentru care droguri anume s-a efectuat acest screening.

Examenul cel mai constant este examenul de urină repetat, evaluarea sumarului și cantitatea de urină în 24 de ore. Acest examen ne permite să evidențiem primele semne de nefrotoxicitate. Prezența unei proteinurii semnificative reprezintă un marker important al nefrotoxicității în evoluție, mai ales dacă se cunoaște că toxicul incriminat are tropism renal. În cadrul examenului de urină se vor evalua: densitatea, Na urinar, osmolaritatea, creatinina urinară, proteinuria, hematuria, prezența cilindrilor granuloși și epiteliali, urocultura.

Criteriul paraclinic pentru monitorizarea LRA este cel al creatininei serice. Conform criteriilor RIFLE, o dublare a cantității acesteia înjură renală, iar triplarea acesteia indică faza de leziune renală. Diagnosticul paraclinic include: evaluarea funcției renale, inclusiv RFG, funcția tubulară proximală și distală, și evaluarea structurală a parenchimului renal și a sistemului de colectare. Actualmente este utilizată

clasificarea KDIGO (2012), bazată pe indicii creatininei serice, ai RFG și ai diurezei în ultimele 12-24 ore:

Tabelul 2

Clasificarea leziunii renale acute (KDIGO, 2012), [32].

Stadiul	Creatinina serică	Diureza
1	Creștere de 1,5-1,9 ori de la valoarea inițială, sau mai $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$	$< 0,5 \text{ ml/kg/oră}$ în 6-12 ore
2	Creștere de 2,0-2,9 ori de la valoarea inițială	$< 0,5 \text{ ml/kg/oră}$ în ≥ 12 ore
3	Creștere de 3,0 ori de la valoarea inițială, sau $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$, sau inițierea terapiei de substituție renală, sau la pacienți < 18 ani, diminuarea ratei FG $< 35 \text{ ml/min}$;	$< 0,3 \text{ ml/kg/oră}$ în ≥ 24 ore, sau anurie ≥ 12 ore

Tabelul 3

Clasificarea RIFLE în funcție de severitatea leziunilor (Acute Disease Quality Initiative (ADQI, 2004), [32].

Stadiul leziunii renale	Parametrii urmăriți
(R) Risc de LRA	<ul style="list-style-type: none"> creatinina serică $\uparrow \times 1,5$ descreșterea RFG cu 25% eliminarea urinei sub $0,5 \text{ ml/kg/oră}$, pentru un interval de 6 ore
(I) Injury (leziune renală)	<ul style="list-style-type: none"> creatinina serică $\uparrow \times 2$ RFG \downarrow cu 50% diureza $< 0,5 \text{ ml/kg/oră}$, pentru 12 ore
(F) Failure (insuficiență renală)	<ul style="list-style-type: none"> creatinina serică $\uparrow \times 3$ RFG $\downarrow > 75\%$ diureza $< 0,3 \text{ ml/kg/oră}$, pentru 24 ore, sau anurie peste 12 ore
(L) Loss (LRA persistentă)	<ul style="list-style-type: none"> pierderea funcției renale după 4 săptămâni
(E) End stage kidney disease (boală renală în stadiul terminal)	<ul style="list-style-type: none"> pierderea funcției renale după 3 luni LRA oligurică

Se recomandă monitorizarea sistematică a ionogramei, în special nivelul potasiului seric, echilibrului acido-bazic, nivelul fosfatemiei și al calcemiei, coagulograma.

Explorările imagistice utile includ: ecografie renală care ne permite să evaluăm dimensiunile, structura, semnele de obstrucție, precum și fluxul sangvin renal.

Radiografie toracică: semne de cardiomegalie, edem pulmonar
EKG:

- semne de hipertrofie ventriculară stângă
- semne de hiperkaliemie
- semne de hipocalcemie

Ecocardiografie

7. Tratament.

Obiectivele tratamentului pacienților cu LRA sunt multiple și includ:

- tratamentul complicațiilor cu pericol pentru viață;
- refacerea echilibrului hidric și restaurarea perfuziei renale;
- tratamentul patogenic;
- evaluarea indicațiilor pentru inițierea terapiei de substituție a funcției renale;
- terapia de menținere: asigurarea nutriției, stabilirea necesităților hidroelectrolitice, prevenirea și tratamentul complicațiilor survenite;
- monitorizarea evoluției și a eficacității tratamentului;
- evaluarea la distanță a funcției renale [33,34].

Tratamentul intoxicațiilor acute reprezintă întotdeauna o urgență.
În cazul ingestiei unor substanțe toxice, primele măsuri terapeutice pot și trebuie să fie luate la domiciliu.

Prevenirea absorbției toxicului

Îndepărtarea toxicului care nu a fost încă absorbit, înainte de apariția simptomatologiei clinice reprezintă scopul primar al tratamentului.

Intoxicațiile prin ingestie. Îndepărtarea toxicului se face prin evacuarea conținutului gastric și intestinal și prin administrarea de antidoturi nespecifice.

Evacuarea conținutului gastric poate fi efectuată prin provocarea vomiei sau lavaj.

Provocarea vărsăturii. Multe substanțe toxice sunt ele însele emetizante. Dacă vărsăturile nu apar spontan, ele trebuie provocate, deoarece îndepărtarea toxicului pe această cale este adesea salvatoare. Provocarea vărsăturii poate fi făcută la domiciliu, înaintea sosirii medicului. Metoda cea mai simplă constă în stimularea repetată a fundului gâtului (faringele posterior) cu degetul sau cu un obiect neascuțit (linguriță); în prealabil, copilului i se dă să bea un pahar cu lapte în dependență de toxic sau cu apă caldă provoacă mărirea absorbției. Stimularea repetată a faringelui se va face cu grijă, pentru a nu provoca leziuni ale mucoasei. Copiii, în special sugarii și copiii mici, trebuie așezați în poziție declivă, cu capul mai jos și sprijinit, pentru a reduce riscul aspirării lichidului de vărsătură.

Provocarea vărsăturii poate fi realizată și pe cale medicamentoasă, prin administrarea siropului de ipeca, în doză de 10-15 ml la copiii de 1-10 ani și de 30 ml la copiii peste 10 ani. Administrarea siropului trebuie urmată imediat de administrarea a 1-2 pahare de apă (soluția salină și laptele încetinesc evacuarea gastrică). Trebuie evitată administrarea prealabilă de cărbune activat, care reduce eficiența siropului de ipeca. Dacă vărsătura nu apare în 20-30 minute, doza se mai poate repeta o dată.

Majoritatea autorilor folosesc pentru spălătură gastrică soluția salină izotonă diluată 1/2 cu apă, soluție care este cea mai sigură, în special pentru sugari și copiii mici, care au toleranță redusă față de soluțiile electrolitice (fac ușor intoxicație cu apă sau sare). Un aport rapid de lichid conținând electroliți liberi în concentrație de < 5 % este suficient pentru apariția semnelor cardinale ale intoxicației cu apă (convulsii tonice și clonice urmate de comă; acestea pot apărea fără prodrom).

Trebuie evitată administrarea în bolus a unei cantități mari de lichid de spălătură, pentru a nu favoriza pasajul toxicului în porțiunea superioară a intestinului. Se injectează o cantitate de maximum 150-200 ml lichid odată, care apoi se aspiră. Se repetă această manevră de 10-12 ori sau până când lichidul de retur este clar și limpede. Se folosește o cantitate totală de lichid de minimum 2 și maximum 4 litri (200 ml/kg doză totală, repartizată în 10-12 pasaje).

Unii autori folosesc pentru lavajul gastric soluții slabe de bicarbonat de

sodiu, soluții de permanganat de potasiu 1:5000 în apă, cărbune activat (soluție apoasă), soluție 4 % de acid tanic, ceai concentrat. Acestea sunt, totodată, și substanțe antidot. La sfârșitul spălăturii gastrice, se introduce și se lasă în stomac un antidot, de obicei soluție de cărbune activat.

Înainte de retragerea din stomac a tubului de spălătură gastrică, acesta fie se obliterează cu pensa, fie se menține aspirarea cu siringa până la scoaterea tubului, pentru a evita aspirarea conținutului gastric în căile respiratorii.

Contraindicațiile spălăturii gastrice:

- ingestia de substanțe puternic caustice (risc de perforare a esofagului, stomacului);
- ingestia de stricnină (introducerea tubului de spălătură și manevrele aferente declanșează criza de convulsii, dacă s-a scurs un timp de la ingestie);
- ingestia de hidrocarburi volatile (cu excepția cazului când acestea vehiculează alte toxice chimice, de exemplu insecticide organofosforate);
- spălătura gastrică poate fi făcută copilului comatos numai după intubarea bolnavului cu sondă nazo- sau oro-traheală, prevăzută cu manșon gonflabil (previne aspirarea în căile respiratorii a conținutului gastric și în special a toxicelor volatile care, în absența reflexului de tuse, pot produce pneumonie).

Complicațiile spălăturii gastrice au fost raportate în 3 % dintre cazuri și ele constau din pneumonie de aspirație, leziuni esofagiene, aritmii hipoxice, hipercapnie, laringospasm.

• *Administrarea de antidoturi nespecifice* (locale) inactivează substanțele toxice sau previne absorbția lor prin modificarea stării fizice a acestora. După modul lor de acțiune, antidoturile sunt de două tipuri:

- agenți chimici care, prin combinația directă cu toxicul, îl transformă în compuși chimici inactivi sau îl fac neabsorbabil;
- agenți fiziologici care contracarează efectele toxicelor după absorbție.

Cărbunele activat se prezintă ca o pulbere neagră-cenușie, fără miros și fără gust. Cărbunele activat acționează prin adsorbția pe suprafața sa a toxicului cu care formează complexe stabile, prevenindu-i absorbția. Gradul (mărimea) adsorbției depinde de numărul și dimensiunea porilor. Cărbunele activat folosit în mod curent oferă o suprafață de adsorbție de 950 mp/g, în timp ce cărbunele superactivat (*super char*) are o suprafață de 3376 mp/g, deci de peste 3 ori mai mare. O dată cu creșterea suprafeței de adsorbție crește de două ori eficiența adsorbției salicilaților și barbituricelor și de cinci ori adsorbția acetaminofenului.

Administrarea cărbunelui activat trebuie inițiată înaintea provocării vărsăturii sau spălăturii gastrice și trebuie reluată după acestea. El poate fi administrat sub formă de soluție, în amestec cu 100-200 ml apă, la care se adaugă 10-15 ml sirop aromatizat, sau în amestec cu glucoză. Dacă se face spălătură gastrică, se administrează pe tub.

În general, cantitatea de cărbune activat trebuie să fie de aproximativ 10 ori mai mare decât cantitatea de substanță toxică ingerată. Pentru copil, se recomandă o doză de 15-30 g (sau 1 g/kg/doză). El trebuie folosit împotriva toxicelor asupra cărora eficiența sa este cunoscută. Administrarea lui în interval de 30 min de la ingestia toxicului reduce absorbția acestuia cu 89 %, dar numai cu 37 % dacă este administrat la o oră după ingestie. Deci, acțiunea favorabilă scade remarcabil în raport cu timpul scurs de la intoxicație și cărbunele nu trebuie administrat de rutină tuturor pacienților intoxicați.

Cărbunele activat este inefficient împotriva alcoolului etilic, izopropilic și metilic, alcaliilor și acizilor caustici.

Oțetul diluat și sucul de citrice au rol în neutralizarea substanțelor ingerate puternic alcaline.

Evacuarea conținutului intestinal este indicată pentru reducerea absorbției toxicului care nu a putut fi eliminat prin vărsături sau spălătură gastrică.

Grăbirea eliminării toxicelor din organism

Grăbirea eliminării se face prin măsuri terapeutice ce au ca scop eliminarea din organism a toxicelor care au fost absorbite. Aceasta se

poate realiza prin mai multe metode.

Sporirea diurezei poate favoriza și grăbi excreția câtorva substanțe toxice care au un volum mic de distribuție și se elimină pe cale renală: fenobarbital, salicilați, alcool etilic și metilic, etilenglicol. Scopul folosirii mijloacelor diuretice este acela de a crește rata excreției urinare de la 0,5-2 ml/kgcorp/oră la 3-6 ml/kgcorp/oră.

- *Diureza apoasă* crește excreția prin creșterea ratei filtratului glomerular, astfel încât locurile de reabsorbție de la nivelul tubului distal să fie expuse un timp mai scurt la drogul sau substanța toxică respectivă. Diureza apoasă va spori mai ales excreția acelor substanțe care se elimină pe cale renală. Se recomandă o diureză susținută, de 2-3 ori mai mare ca cea normală. Aceasta se realizează prin aport crescut de lichide, 4 l/m²/zi (ceea ce reprezintă aproximativ dublul nevoilor fiziologice), administrate intravenos sub forma unei soluții cu următoarea compoziție: 2/3 soluție glucozată 5 sau 10 %, 1/3 soluție NaCl 9 % și un aport de potasiu de 2 g/l soluție.

- *Diureza osmotică* se bazează pe principiul că o încărcare osmotică previne reabsorbția unui toxic ingerat, la nivelul tubului proximal, al ansei Henle și al tubului distal. Cantitatea de lichid administrată trebuie să fie de asemenea de 2-3 ori mai mare decât nevoile fiziologice, soluția perfuzată având următoarea compoziție: 2/3 soluție glucozată 10 %, 1/3 manitol 10 % sau 16,5 % (doza de manitol: 0,5-1,5 g/kg/zi), cu un aport de NaCl de 3 g/l și de KCl 2 g/l. Manitolul poate fi administrat și în flacoane separate, la interval de 4-6 ore.

- *Diureza osmotic-ionică* se bazează pe principiul că excreția renală este favorizată de creșterea gradului de ionizare al toxicului în ultrafiltrat. Excreția compușilor acizi, ca salicilați, fenobarbital este grăbită prin alcalinizarea susținută a urinei. Excreția toxicelor cu reacție alcalină (chinină, imipramină) este favorizată prin acidifierea urinei. Volumul de lichid administrat trebuie să fie de 4 l/m²/zi. Se folosește compoziția soluției de perfuzie menționată la diureza osmotică, la care se adaugă:

- pentru alcalinizarea urinei, NaHCO_3 1-3 mEq/kg/ doză intravenos, într-o perioadă de o oră; pH-ul urinar trebuie să fie menținut mai mare de 7,5;
- pentru acidifierea urinei, clorură de amoniu 75 mg/kg/doză (maximum 1,5 g), intravenos din 6 în 6 ore până la doza totală de 6-8 g/24 ore; pH-ul urinar trebuie să fie menținut sub 5,5. Pentru acidifierea urinei mai pot fi folosite clorhidratul de arginină și vitamina C.
- Diureticul cel mai utilizat este furosemid, în doză de 1-2 mg/kg/doză, administrat intravenos.
- Administrarea tratamentului diuretic de orice tip impune monitorizarea atentă a echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic, monitorizare cardiovasculară și respiratorie. Metoda are eficiență redusă în intoxicațiile cu substanțe care au volum mare de distribuție, fixare rapidă în țesuturi și organe (toxice liposolubile).
- *Contraindicații:* insuficiența cardiacă, hipertensiunea și colapsul, edemul pulmonar acut, insuficiența renală acută (oligoanurie).

Terapia de substituție a funcției renale în leziunea renală acută și boala cronică de rinichi

Din metodele contemporane de substituție a funcției renale fac parte:

A. Metodele de epurație extrarenală:

a) Intermitente:

1. Hemodializa (HD)
2. Hemofiltrarea (HF)
3. Hemodiafiltrarea (HDF)
4. Ultrafiltrarea izolată (UF)
5. Hemoperfuzia (hemosorbția) (HP) și Hemodiaperfuzia (HDP)
6. Plasmafereza (PF)

b) Continue:

1. Hemofiltrarea arterio-venoasă continuă (CAVH)
2. Hemofiltrarea veno-venoasă continuă (CVVH)
3. Hemodiafiltrarea continuă veno-venoasă (CVVHD)
4. Hemodiafiltrarea continuă arterio-venoasă (CAVVHD)

B. Metodele de epurație intracorporeală:

- Diverse metode de dializă peritoneală (DP)

C. Transplantul renal [35, 36].

Metodele de hemocorecție moleculară, utilizate în terapia intensivă a LRA asociată cu sepsis și diverse stări toxice

- Hemofiltrarea (hemodiafiltrarea)
- *Membrane cu dimensiunea < 20,000 Da*
 - Permeabilitate joasă (< 12,000 Da)
 - Permeabilitate înaltă (> 20,000 Da)
- *Membrane superpermeabile până la 100 kDa*
- Plasmafereză, plasmofiltrare în cascadă
- Adsorbție (selectivă, neselectivă)
- Îmbinarea plasmaferezei + adsorbție
- Metode mixte [37, 38].

Hemodializa este metoda cea mai eficientă de îndepărtare a toxicului din organism. Pot fi dializate numai toxicele cu volum mic de distribuție, greutate moleculară mică și clearance total redus. Beneficiază în cel mai înalt grad de dializă bolnavii grav intoxicați cu paracetamol, ciuperci otrăvitoare (*Amanita phalloides*), teofilină, arsenic, camfor, clorhidrat, alcool etilic, etilen-glicol, alcool izopropilic, hidrazidă, alcool metilic, meprobamat, salicilați.

Hemodializa reprezintă aplicarea aparatului „rinichi artificial” și cuprinde procesele fizico-chimice care au loc de-a lungul membranei semipermeabile a dializorului, care separă sângele bolnavului de o soluție hidroelectrolitică, rezultatul final fiind reprezentat de epurarea organismului de toxicele acumulate și obținerea reechilibrării hidro-electrolitice și acido-bazice a bolnavului.

Schimburile care au loc între sânge și soluția de dializă se bazează pe următoarele procese fizico-chimice: *ultrafiltrarea, convecția, difuziunea și osmoza*:

Ultrafiltrarea – reprezintă procesul de transport al fluidelor (lichidelor) prin membrana semipermeabilă în urma diferenței (gradientului) de presiune aplicată asupra membranei;

Convecția – este un fenomen ce însoțește ultrafiltrarea și reprezintă trecerea prin membrană concomitent cu fluidele a substanțelor dizolvate (solvite) în aceste fluide;

Difuziunea – se datorează gradientului de concentrație în sânge și soluția de dializă și reprezintă trecerea substanțelor de o parte a membranei dialitice, în altă parte, până la egalarea concentrațiilor;

Osmoza – reprezintă procesul fizico-chimic prin care este atrasă apa dintr-un mediu cu osmolaritate scăzută într-un mediu cu osmolaritate crescută.

Indicațiile de inițiere a diaizei acute la pacienții cu LRA

(după A.Covic ș.a.)

- Hiperhidratare refractară la tratament conservator;
- Hiperpotasiemia ($K > 6,5$ mmol/l) sau niveluri serice ale potasiului ce cresc rapid;
- Semne ale uremiei, inclusiv poliserozită, neuropatie, fenomene de intoleranță digestivă, sau deteriorarea statusului mental;
- Acidoză metabolică ($pH < 7,1$);
- Anumite intoxicații alcoolice sau medicamentoase [38,39].

Complicații:

– În stadiul de oligoanurie:

- edem pulmonar acut;
- insuficiență cardiacă congestivă, pericardită uremică, criză hipertensivă, coagulare intravasculară diseminată;
- comă, convulsii;
- hemoragie gastroduodenală;
- hiperkaliemie, hiponatremie;
- acidoză metabolică;

- hiperfosfatemie, hipocalcemie;
 - infecții;
 - deces.
- **În stadiul de restabilire a diurezei:**
- pericol de deshidratare;
 - pierderi de sodiu;
 - hipocalcemie (adinamie, apatie, slăbiciune, hipotonie musculară).

Hemofiltrarea

Hemofiltrarea este metoda de ultrafiltrare a sângelui prin dializor cu o permeabilitate crescută pentru fluide – coeficient de ultrafiltrare înalt. Se poate extrage până la 8-10 litri lichid pe oră. Tot ultrafiltratul extras necesită a fi înlocuit cu *substituat* – soluție electrolică ce conține săruri indispensabile (Na, K, Ca, Cl).

Avantaje: controlul tensiunii arteriale la pacienții cu HTA rezistentă la HD; extragerea cantităților mari de lichide la pacienții hiperhidratați; clearance bun pentru moleculele medii; corectează unele hiperlipidemii (trigliceridele).

Dezavantaje: clearance scăzut pentru metaboliții azotați (uree, creatinină).

Hemodiafiltrarea

Hemodiafiltrarea reprezintă principiul de îmbinare a 2 metode extracorporeale – hemodializa + hemofiltrarea. Moleculele mici se înlătură prin hemodializă prin difuziune, iar moleculele medii prin ultrafiltrare în cursul hemofiltrării.

Plazmafereza

Este metoda de separare a elementelor sângelui de plasmă, cu reîntoarcerea plasmii proprii purificate sau de donator înapoi în organism. Distingem plazmafereză efectuată prin metoda *fracționară (centrifugare)* și cu *plasmofiltre* – dialzor cu o permeabilitate mare a membranei ce reține substanțe cu greutatea moleculară de 3-4 mln daltoni (eritrocitii).

Plazmafereza elimină rapid cantitățile letale din circulație și este

indicată în special atunci când substanța toxică nu este dializabilă și când reprezintă un factor critic.

Hemoperfuzia (hemocarboperfuzia, hemosorbția)

Este metoda de perfuzie a sângelui printr-un cartuș (tub, vas, coloană) cu adsorbanți, preponderent cărbuni activați. La suprafața sorbentului sunt fixate diferite substanțe toxice – creatinina, acizi organici, acid uric, indicanul, fenoli, molecule medii, medicamente, toxine exogene, metale grele etc. În LRA și BCR se aplică concomitent cu hemodializa în tratamentul unor complicații asociate – poliserozite, hiperbilirubinemie, psihoze, intoxicații cu medicamente etc.

Plasmosorbție – metoda de adsorbție a plasmei separate după plasmafereză;

Limfosorbție – metoda de adsorbție a limfei prin sorbent după colectarea ei într-un vas steril.

Imunosorbție – metoda de trecere a plasmei printr-o coloană de materiale acoperită cu anticorpi sau antigeni ce sunt adsorbiți pentru a diminua concentrația lor în sânge.

Enterosorbție – folosirea sorbenților *per os* (otrăviri, intoxicații, uremie etc.).

Dializa peritoneală

Dializa peritoneală (DP) reprezintă metoda de tratament a insuficienței renale unde în calitate de membrană dialitică este folosit peritoneul pacientului, iar schimbul de substanțe și lichide se face în cavitatea abdominală (peritoneală). La baza dializei peritoneale stau următoarele principii fizico-chimice: *difuziunea*, *ultrafiltrarea* și *osmoza*. Metoda este indicată în special la sugar copilul mic, unde este mai ușor de aplicat și fără risc de apariție a unor tulburări hidroelectrolitice.

Contraindicațiile dializei peritoneale sunt reprezentate de infecția peritoneală și de intervențiile chirurgicale ale abdomenului.

Tipurile de DP:

1. *Dializa peritoneală intermitentă*. Se efectuează în staționar cu ajutorul unor pompe de 3-4 ori/ săptămână, câte 10-14 ore. Fluxul – 12 l/oră incontinuu.

2. *Dializa peritoneală continuă ambulatorie (CAPD)*. Se utilizează cel mai frecvent, cu pungi ambalate sterile care se schimbă de 4-5 ori pe zi, au condiții de ambulatoriu, noaptea, a câte 2 litri.
3. *Dializa peritoneală continuă ciclică*. Ciclic cu aparatul din 3 în 3 ore se recirculează lichidul fiind schimbat după 15 ore de utilizare.
4. *Dializa intermitentă nocturnă*. Pacientul este conectat la dializă seara iar schimbul de lichide se face cu aparatul noaptea de la 3 până la 8 ori [40].

8. Măsuri preventive

Măsurile preventive generale includ: utilizarea medicamentelor la fel de eficiente, dar nonnefrotoxice ori de câte ori este posibil, corectarea factorilor de risc pentru nefrotoxicitate, evaluarea funcției renale inițiale înainte de efectuarea terapiei, ajustarea dozei de medicamente pentru funcția renală și evitarea combinațiilor de medicamente nefrotoxice. Funcția renală inițială poate fi estimată prin formula Schwartz pentru copii.

Majoritatea medicamentelor care sunt eliminate renal nu necesită ajustarea dozei până când clearance-ul creatininei scade sub 50 ml/minut. Hidratarea adecvată este importantă pentru menținerea perfuziei renale și evitarea insuficienței renale induse de medicamente. Ori de câte ori este posibil, starea volumului circulant trebuie evaluată și corectată, dacă este necesar, înainte de inițierea tratamentului cu agenți nefrotoxici. Acest lucru este valabil mai ales atunci când se prescriu medicamente, cum ar fi IECA, ARB și AINS, care induc modificări ale hemodinamicii renale la pacienții cu o reducere semnificativă a volumului circulant.

• Măsuri generale pentru prevenirea nefrotoxicității induse de medicamente

- Ajustarea dozelor de medicamente folosind formula Schwartz (la copii).
- Evaluarea funcției renale inițial și luarea în considerare a funcției renale a pacientului la prescrierea unui nou medicament.

- Evitarea combinațiilor nefrot toxice.
- Corectarea factorilor de risc pentru nefrotoxicitate înainte de inițierea terapiei medicamentoase.
- Asigurarea unei hidratați adecvate înainte și în timpul terapiei cu potențiale nefroto xice.
- Utilizarea medicamentelor nonnefroto xice la fel de eficiente ori de câte ori este posibil [33].

Recunoaștere și prima intervenție

Majoritatea episoadelor de insuficiență renală indusă de medicamente sunt reversibile. Funcția renală revine, în general, la valoarea inițială, cu condiția ca afectarea să fie diagnosticată precoce și medicația contravențională să fie întreruptă. O scădere a funcției renale, evidențiată de o creștere a nivelurilor serice de creatinină după inițierea unui medicament, semnaleză posibilitatea unei leziuni renale induse de medicament. O excepție de la aceasta este creșterea creatininei serice după inițierea cimetidinei (Tagamet) sau a tri-metoprimului (Proloprim), deoarece acestea concurează cu creatinina pentru secreția tubulară și nu sunt asociate cu leziuni renale sau anomalii ale urinei.

La primul semn de disfuncție renală, lista medicamentelor administrate pacienților ar trebui revizuită pentru a identifica agenții care provoacă leziunea renală. Dacă sunt prezente mai multe medicamente și pacientul este stabil din punct de vedere clinic, se va stopa administrarea medicamentului adăugat cel mai recent la regimul de medicamente al pacientului. Atenția ar trebui să fie îndreptată spre evitarea unor leziuni renale suplimentare prin susținerea tensiunii arteriale, menținerea unei hidratați adecvate și întreruperea temporară a tuturor celorlalte nefroto xice posibile [41].

Factorii de risc și profilaxia leziunilor renale acute:

Identificarea LRA la pacienții cu afecțiuni acute:

1. Investigații pentru leziuni renale acute, prin măsurarea creatininei serice, comparativ cu valoarea inițială, la adulții cu afecțiuni acute, dacă oricare dintre următoarele sunt probabile sau prezente:

- boală renală cronică (RFG mai mică de 60 ml/min/1,73 m² prezintă un risc deosebit);
- insuficiență cardiacă;
- boli hepatice;
- diabet zaharat;
- leziuni renale acute în anamneză;
- oligurie (diureză mai mică de 0,5 ml/kg și oră);
- tulburări neurologice sau cognitive sau de invaliditate, care poate însemna un acces limitat la lichide din cauza dependenței de administrare;
- hipovolemie;
- administrarea medicamentelor cu potențial nefrototoxic (AINS), aminoglicozide, IECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARB) și diuretice în ultima săptămână;
- utilizarea substanțelor de contrast iodate în ultimele săptămâni;
- simptome sau antecedente de obstrucție urinară, sau condiții care pot duce la obstrucție;
- sepsis.

2. Investigații pentru LRA prin măsurarea creatininei serice și compararea cu valoarea inițială, la copiii și tinerii cu afecțiuni acute, dacă sunt probabile sau prezente oricare dintre următoarele:

- toți factorii indicați pentru persoanele adulte (1);
- diaree severă (copiii și tinerii cu diaree sângeroasă prezintă un risc deosebit);
- simptome sau semne de nefrită (edemele sau hematuria);
- maladii maligne hematologice;
- hipotensiune [33, 34, 40].

Bibliografie

1. Albert M. & McCaig L. F. U. S. Emergency department visits for drug poisoning: United States, 2008-2011. NCHS data brief, National Center for Health Statistics. 2015.
2. Anderson, M. et al. Severe and fatal pharmaceutical poisoning in young children in the UK. *Arch. Dis. Child.* 2016; 101, 653-6.
3. Centers for Disease Control and Prevention, N. C. for I. P. and C. Fatal InjuryData. Available at: <https://www.cdc.gov/injury/wisqars/fatal.html>. (Accessed: 21st November 2017)
4. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002; 23: 47-60.
5. Chawla, L., Bellomo, R., Bihorac, A., Goldstein, S.L., Siew, E.D., Bagshaw, S.M., Fitzgerald, D.B.R.L., Mehta, D.C.E.M.R., Endre, Z., Forni, L., et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017; 13: 241-257.
6. Declodt EM, Maartens G. Drug-induced renal injury. *CME* 2011; 29: 252-5.
7. Downes KJ, Hayes M, Fitzgerald JC, Pais GM, Liu J, Zane NR et al. Mechanisms of antimicrobial-induced nephrotoxicity in children. *J Antimicrob Chemother* 2019. pii: dkz325.
8. Eddy AA. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(4):547-54.
9. Ewa Kwiatkowska, Leszek Domański, Violetta Dziedziczko, et al. The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 6109.
10. Faught LN, Greff MJ, Rieder MJ, Koren G. Drug-induced acute kidney injury in children. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):901-909
11. Gabriel Teixeira Montezuma Sales, Renato Demarchi Foresto. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev assoc med bras* 2020; 66(SUPPL 1):S:82-S90
12. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, et al. 2017 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th annual report. *Clin Toxicol (Phila).* 2018; 56:1213-415.
13. Jacobsen, P. & Juel, K. Poisoning mortality in Danish children and adolescents, 1970-2006 - a registry-based study. *Acta Paediatr.* 2012;101, 873-6.
14. James Tjon & Chia Wei Teoh. Medication-Induced Nephrotoxicity in Children. *Current Pediatrics Reports* .2020,vol.8.:122-133
15. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(4):577-87.
16. Kyu HH, Stein CE, Boschi Pinto C, Rakovac I, et al. Causes of death among children aged 5-14 years in the WHO European region: a systematic

- analysis for the global burden of Disease study 2016. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2:321-37.
17. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32:2015-25.
 18. Mintegi, S. et al. International Epidemiological Differences in Acute Poisonings in Pediatric Emergency Departments. *Pediatr. Emerg. Care*, (2017) <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001031>.
 19. Mintegi, Santiago, Azkunaga, Beatriz et al. on behalf of the Pediatric Emergency Research Networks (PERN) Poisoning Working Group International Epidemiological Differences in Acute Poisonings in Pediatric Emergency Departments. *Pediatric Emergency Care*. 2019, v. 35, Issue 1; 50-57
 20. Morales-Alvarez, M.C. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2020; 27: 31-37.
 21. Mowry, J. B., Spyker, D. A., Brooks, D. E., Zimmerman, A. & Schauben, J. L. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2016; 54: 924-1109
 22. Patel MM, Travers CD, Stockwell JA, et al. Analysis of interventions required in 12,021 children with acute intoxications admitted to PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18:e281-9.
 23. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2159-73.
 24. Paula Santiago, Nerea Bilbao, Lorea Martinez-Indart, Santiago Mintegi, Beatriz Azkunaga. Intoxications Working Group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies Epidemiology of acute pediatric poisonings in Spain: a prospective multicenter study from the Spanish Society of Pediatric Emergency Medicine *Eur J Emerg Med*. 2020 Aug; 27(4):284-289.
 25. Peden, M. et al. World report on child injury prevention. World Health Organization (2008).
 26. Perazella M. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13:1897-908.
 27. Perazella, M.A. Drug-induced acute kidney injury. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2019; 25: 550–557.
 28. Perazella, M.A. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2018, 13, 1897-1908.
 29. Polanczyk, G. V., Salum, G. A., Sugaya, L. S., Caye, A. & Rohde, L. A. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip*. 2015; 56: 345-365

30. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976; 58(2):259-263.
31. Sekine T: Nephrotoxins and pediatric kidney injury. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, editors. *Pediatric nephrology*, 7th edition. Springer Reference; 2016.
32. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, *Kidney International*, Vol 2, Supp.1, 2012, 138 p.
33. E. Ceban, *Urologie. Andrologie. Nefrologie chirurgicală / Chișinău*, 2020, 368 p.
34. Tănase A., Cepoida P., *Insuficiența renală. Chișinău*, 2009, 380 p.
35. Tănase A., Cepoida P. *Istoria serviciului de urologie, dializă și transplant renal din Republica Moldova. ISBN 978-9975-87-470-0. Chișinău*, 2019, 112 p.
36. *Insuficiența renală cronică sub dializă. Protocol clinic național. Chișinău*, 2008.
37. *Insuficiența renală acută. Protocol Clinic Național. Chișinău*, 2008.
38. Covic A. *Nefrologie. Principii teoretice și practice, Demiurg, Iași, România*, 2011, 799 p.
39. Covic A. *Hemodializa. Principii teoretice și practice, Demiurg, Iași, România*, 2010, 571 p.
40. Tănase Adrian, Cuiban Elena, Gaibu Sergiu, Iacob Sergiu. 40 de ani de experiență în tratamentul insuficienței renale acute. *Arta Medica, ediție specială, Chișinău*, 2019, nr.1 (70), p.5-10.
41. Tiong HY, Huang P, Xiong S, Li Y, Vathsala A, Zink D. Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and preclinical *in vitro* models. *Mol Pharm* 2014; 11: 1933-48.

CUPRINS:

Lista de abrevieri.....	
1. Incidența intoxicațiilor acute	
2. Anatomia rinichiului.....	
3. Fiziopatologia	
4. Mecanisme patogenice	
5. Manifestări clinice.....	
6. Examinări paraclinice.....	
7. Tratament.....	
8. Bibliografie.....	