

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
VICTOR BABEȘ DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTEMENTUL VII, MEDICINĂ INTERNĂ II

FLAVIA-ALEXANDRA FARKAȘ



# TEZĂ DOCTORAT

LEIZUNEA ACUTA DE RINICHI ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ  
– INCIDENȚĂ ȘI EVOLUȚIE –

– R E Z U M A T –

PhD supervisor:  
PROF. UNIV. DR. HABIL. ADALBERT SCHILLER

Timișoara  
2024

# PARTEA GENERALĂ

## 1. EPIDEMIOLOGIE

*“If you look for perfection, you’ll never be content.” Leo Tolstoy*

Leziune acuta de rinichi (LAR sau AKI=acute kidney injury) este o tulburare complexă caracterizată printr-o scădere rapidă (de la ore până la zile) a funcției excretorii renale, cu acumulare de toxine sau scăderea debitului de urină, sau ambele. Este manifestarea clinică a mai multor tulburări care afectează acut rinichiul.

AKI a devenit o zonă de interes general în ultimele două decenii, de când a apărut o definiție consensuală. Având un standard uniform pentru definirea și clasificarea AKI, calitatea cercetării a crescut reușind să ofere recomandări cuprinzătoare bazate pe dovezi folosind un sistem de clasificare pentru practica curentă.

Nu a existat niciodată o perioadă în care omenirea să nu fi suferit de AKI. Secolul al XVIII-lea a oferit prima clasificare bazată pe organ a „ischuria renalis”, inflamație și nefrită. Abia în secolul al XX-lea au fost raportate evoluția clinică și patologia insuficienței renale acute (IRA), cu progrese ulterioare care au demonstrat reversibilitatea precum și tratamentul disponibil.

Dovezi tot mai mari sugerează că există un continuum de leziune renală înainte ca manifestările clinice și modificările biologice să fie documentate. Astfel, în fața tranziției epidemiologice, termenul IRA s-a dovedit a fi insuficient. Acesta este motivul pentru care, în 2004, grupul ADQI a dezvoltat un nou sistem de clasificare, bazat pe nivelul creatininei serice și debitul de urină, sub acronimul RIFLE. Primele trei grade sunt utilizate pentru gradarea AKI, în timp ce ultimele două definesc mai degrabă rezultatul duratei pierderii funcției renale. Acest lucru a condus în continuare la un criteriu RIFLE modificat la copii (pRIFLE) pentru a evalua incidența și cursul AKI care se potriveau copiilor mici cu sau fără boli cronice subiacente.

În 2007, Acute Kidney Injury Network (AKIN) a aprobat criteriile RIFLE cu o mică modificare pentru a include mici modificări ale creatininei serice pe o perioadă de 48 de ore. Criteriile RIFLE/AKIN au oferit o definiție uniformă a AKI fiind analogă cu Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). Dovezile în creștere ale rezultatelor AKI în fața unei creatinine serice non-staționare a oferit o justificare puternică pentru utilizarea atât a criteriilor RIFLE, cât și a AKIN. În plus, în timp, în 2012, primul ghid AKI a fost publicat de KDIGO pentru a oferi recomandări cuprinzătoare bazate pe un sistem de clasificare. Definiția nouă și îmbunătățită a AKI s-a realizat sub clasificarea în trei stadii. În special, beneficiul definiției armonizate KDIGO este imens, deoarece este singura definiție care conține atât criterii pentru adulți, cât și pentru copii.

## 2. AWARENESS

Studiile epidemiologice subliniază creșterea dramatică a incidenței AKI. Acest lucru a adus o nevoie imperativă de conștientizare a AKI în rândul medicilor care nu reușesc să recunoască AKI sau care au date insuficiente privind gestionarea AKI. Mai mult, diverșii

furnizori de îngrijire a sănătății care întâlnesc pacienți cu AKI depășesc numărul redus de nefrologi. Lipsa de nefrologi pediatri de pe tot globul a limitat recunoașterea AKI, nereușind astfel să implementeze măsuri simple și ieftine. La nivel mondial, eforturile de colaborare îndeamnă necesitatea de a crește gradul de conștientizare a AKI.

Ratele scăzute de conștientizare a AKI reprezintă o problemă de sănătate globală. Deși gradul de conștientizare AKI este incontestabil scăzut la pacienții pediatrici, atenuarea pentru conștientizare este standardul de aur în prevenirea acestei complicații devastatoare. Peisajul AKI pediatric continuă să se schimbe, cu toate acestea, AKI este întâlnită mai ales în diferite situații și depinde de boala de bază. Există mai mulți factori de risc cunoscuți pentru creșterea riscului de AKI: prematuritate, ventilație mecanică, utilizarea de inotropi, medicamente nefrotoxice, sepsis, chirurgie cardiacă și așa mai departe. Mai multe strategii au fost deja implementate în domeniul pediatric, cum ar fi utilizarea alertelor electronice.

### **3. STRATIFICAREA RISCULUI**

Evaluarea riscului de AKI este necesară la toți pacienții internați, în special în secția de terapie intensivă. Rinichiul poate tolera afecțiunile renale fără a suferi modificări funcționale sau structurale. Cu toate acestea, modificările acute care modifică funcția rinichilor indică adesea boala sistemică de bază. AKI crește în prezența mai multor insulte renale cunoscute, așa cum s-a menționat anterior în ghidul AKI KDIGO. Evaluarea riscului trebuie efectuată la toți pacienții internați. Înțelegerea factorilor de risc individuali poate ajuta medicii să stratifice și să gestioneze pacienții în funcție de expunerile și susceptibilitățile lor, pentru a reduce riscul de AKI. Având în vedere factorii pleiotropi care determină susceptibilitățile personale și interacțiunea cu mai multe tipuri cunoscute de expuneri în timpul spitalizării, cu un risc crescut de apariție a AKI și de progresie spre BCR, evaluarea riscului ar trebui integrată încă din departamentul de urgență împreună cu biochimia serică adecvată. Cu toate acestea, apariția AKI este heterogenă în populația pediatrică, cu o variabilitate individuală largă.

### **4. AKI - DEFINITIE, CAUZA SI DURATA**

AKI este definită ca o scădere bruscă a capacității rinichilor, împreună cu o reducere a ratei de filtrare glomerulară (RFG), definită printr-o reducere a producției de urină sau o creștere a creatininei serice (SCr) sau o combinație a ambelor. Din punct de vedere clinic, modificările SCr și ale debitului de urină sunt surrogate pentru modificările GFR. Cu toate acestea, există un consens larg că în prezent definiția AKI larg acceptată atât la copii, cât și la adulți este conform KDIGO. Criteriile KDIGO cuprind atât definiția RIFLE, cât și AKIN așa cum am descris anterior. AKI este definită de o creștere a SCr cu mai mult de 0,3 mg/dl în 48 de ore sau o creștere de 1,5 ori a SCr față de valoarea inițială în ultimele 7 zile sau volum de urină mai mic de 0,5 ml/kg/h timp de cel puțin 6 ore .

După ce a avut loc leziunea, următorul pas este identificarea cauzei AKI. Acest lucru este de cea mai mare importanță în practica medicală curentă. Cu toate acestea, există

unele dificultăți în identificarea cauzelor AKI la pacienții cu AKI dobândita în comunitate. Cauzele AKI pot fi simplificate în cauze prerenale, renale și postrenale.

Cauza prerenală a AKI ar trebui luată în considerare în cauzele selectate de scădere a perfuziei renale, cum ar fi: deshidratare sau depleție de volum, anemie, sepsis, boală critică, arsuri și așa mai departe. Acest lucru necesită evaluarea stării volumului și resuscitare înainte de orice altă intervenție medicală. Bolile infecțioase acute pot fi evaluate și tratate în continuare cu rezoluția completă sau parțială a AKI. În mod obișnuit, pacienții care dezvoltă AKI prerenală au factori declanșatori multipli care induc leziuni renale. Pe lângă scăderea debitului de urină și/sau o creștere a SCr, atenția ar trebui să se concentreze asupra managementului fluidelor în timpul spitalizării. Nou-născuții și copiii aflați în unitățile de terapie intensivă prezintă un risc ridicat de supraîncărcare cu lichide. Cu toate acestea, efectele renale pot fi modificate de severitatea spectrului bolii de bază. Copiii și nou-născuții în stare critică sunt expuși la medicamente nefrotoxice, ventilație mecanică și spitalizare mai lungă care cresc și mai mult riscul de infecții nosocomiale, nevoia de dispozitive medicale și complicațiile asociate. Pacienții cu AKI prerenală trebuie întotdeauna tratați în funcție de cauza bolii lor și, prin urmare, este important să se determine cauza ori de câte ori este posibil. Deși, hipoperfuzia renală și vasodilatația sistemică sunt cauzele principale ale dezvoltării AKI, odată ce este prezentă leziunea renală, aceasta asociază și un prognostic mai rezervat.

Cauza intrinsecă a AKI este reprezentată de leziuni ale structurii și funcției renale, cum ar fi glomerulonefrita acută, nefrita tubulo-interstițială, necroza tubulară acută, vasculita și microangiopatia trombotică. Spre deosebire de AKI prerenală, unde adesea cauza AKI nu dictează o terapie specifică, sindromul de AKI intrinsecă în anumite boli de rinichi, are un tratament disponibil. Este important de menționat că, în unele cazuri, AKI prerenală evoluează către AKI renală prin extinderea în timp a leziunii renale și/sau prin severitatea AKI. Acest lucru va fi abordat mai târziu în continuarea leziunilor renale la copii. Spre deosebire de AKI prerenală, AKI intrinsecă a asociat outcome renal mai rezervat.

Cauza postrenală a AKI este secundară obstrucției fluxului urinar. La copii, AKI apare de obicei atunci când obstrucția este sub sau la nivelul vezicii urinare, așa cum se observă în valvele uretrale posterioare la băieți, strictura uretrala, vezica neurogenă și aderențe labiale complete la fete. Deasupra vezicii urinare, blocajul trebuie să fie bilateral pentru a provoca AKI, dar poate fi și unilateral la copii cu un singur rinichi sau post transplant de rinichi. Principalele cauze frecvente ale retenției urinare sunt litiaza renală, stricturile uretrale și cele legate de medicație. Este axiomatic să spunem că retenția acută de urină ar trebui examinată la patul pacientului cu ajutorul ecografiei abdominale. În cele din urmă, pacienții internați în spital care beneficiază de monitorizare a diurezei și dezvoltă AKI, un cateter urinar obstructionat trebuie exclus mai întâi. Din păcate, mai mulți factori pot indica în mod fals oligurie, de exemplu îndoirea cateterului urinar.

Diferitele praguri pentru durata AKI și recuperarea funcțională discriminează AKI tranzitorie (T-AKI) de AKI persistentă (P-AKI). Cu toate acestea, distincția dintre AKI pe termen scurt și P-AKI nu este delimitată la copii, deși mai multe studii subliniază legătura dintre T-AKI și P-AKI la copii. Inversarea rapidă a leziunii renale corespunde cu dispariția SCr crescute și cu debitul scăzut de urină conform criteriilor KDIGO de AKI.

T-AKI se definește prin recuperarea renală precoce, în decurs de 48 de ore. Leziunea renală tranzitorie este destul de frecventă la copii cu AKI prerenală, unde este descrisă rezoluția rapidă a episodului de AKI atunci când este abordată starea volemică. Au fost identificate diferite fenotipuri de recuperare după T-AKI, fiecare corelat cu rezultate

diferite pe termen lung. În primul rând, recuperarea precoce susținută, atunci când tratamentul corect a fost aplicat fără nicio altă leziune observată pe parcursul monitorizării medicale. În al doilea rând, recidivă-AKI și recuperare, când este identificat un alt episod de AKI în timpul spitalizării, urmat de recuperarea completă renală. În al treilea rând, recădere-AKI cu dovezi de scădere persistentă a funcției renale cu sau fără markeri de afectare renală. Raportul de consens al ADQI, recomandă o perioadă arbitrară de 48 de ore atunci când se face referire la recidivă-AKI. Cu toate acestea, după o recuperare susținută, noi investigații sunt impuse atunci când a avut loc un al doilea episod de AKI.

P-AKI este considerat a avea o recuperare tardivă deoarece este reprezentată de un episod prelungit de AKI, cu durată de peste 48 de ore. Durata leziunii renale persistente poate genera remodelare renală (de exemplu, inflamație interstițială tubulară și fibroză) în funcție de cauza și de severitatea AKI. La fel ca și în T-AKI, persistența AKI în timp poate urma mai multe traiectorii precum: rezoluția leziunii în primele 7 zile, progresia către boală renală acută (AKD) când durată AKI este de peste 7 zile, progresia către BCR când este mai mare și se identifică leziuni renale de peste 3 luni sau insuficiență renală care necesită RRT. Spre deosebire de T-AKI, mecanismul de auto-reparare în P-AKI poate fi alterat de severitatea bolii subiacente, agresorii externi și starea de sănătate a rinichilor înainte de episodul de AKI.

## 5. AKD

Termenul AKD a fost introdus pentru prima dată în ghidul KDIGO de AKI din 2012, urmat de Raportul de consens din 2016 privind definiția, stadializarea și strategiile ADQI pentru managementul pacienților. Continuul AKI-AKD-BCR este o relație complicată între leziunea inițială și leziunea renală persistentă

AKD a fost definită ca stadiul AKI 1 sau mai mare, pe baza criteriilor KDIGO de AKI, cu o durată mai mare de 7 zile și sub 90 de zile după un eveniment initial de AKI. AKD este un sindrom heterogen care este frecvent întâlnit în practica clinică, cu un risc crescut de mortalitate și BCR incidentală. Cu toate acestea, datele epidemiologice sunt puține la copii. Cu siguranță, în comparație cu adulții, trăsăturile epidemiologice ale AKD și impactul asupra sănătății nu sunt ușor disponibile. Din acest motiv, am efectuat un studiu retrospectiv pe o populație mixtă de copii (critici și noncritici) de la naștere până la vârsta de 18 ani, pentru a evalua continuumul AKI asupra dezvoltării AKD și a rezultatelor renale.

Incidența AKD la copii este între 6,35% și, respectiv, 42,3%. Aceste intervale largi de incidențe a AKD sunt legate de o anumită populație în majoritatea cazurilor. Cea mai mare incidență de 42,3% raportată de Deng și colab. a fost raportată într-o cohortă mai mică, după excluderea nou-născuților, în timp ce LoBasso a raportat cea mai mică incidență a AKD (6,3%) la copiii care au suferit by-pass cardio-pulmonar. Totuși, am constatat că aproape 1 din 3 pacienți internați dezvoltă AKD în timpul spitalizării. Cu toate acestea, AKD este un rezultat al persistenței leziunilor renale, iar atenția ar trebui să se concentreze asupra intervenției medicale și a tratamentului bolii de bază.

Datele actuale de la adulți recunosc AKD ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea BCR. Cu toate acestea, mai multe studii mari au investigat legătura dintre noi biomarkeri după un episod AKI cu o incidență crescută a BCR independent de SCr. La copii, datele sunt puține. Patel a raportat că AKD este un factor de risc superior pentru BCR de

novo la copii după transplant solid non-renal. În evaluarea de urmărire renală a leziunilor pe termen lung, după studiul AKI (FRAIL-AKI) la copiii cu intervenție chirurgicală cardiacă folosind bypass cardio-pulmonar, pacienții cu AKI postoperator au avut biomarkeri urinari crescuți la 7 ani după episodul AKI, însă fără dovezi funcționale de BCR. Cu toate acestea, studiul Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in AKI (TRIBE-AKI) la copii după o intervenție chirurgicală cardiacă nu a găsit nicio asociere între biomarkerii preoperatori și BCR după 5 ani de urmărire. Cu toate acestea, studiul TRIBE-AKI a raportat o prevalență ridicată a BCR și a hipertensiunii arteriale la 5 ani după intervenția chirurgicală cardiacă, fără măsurătorile biomarkerilor la urmărire. Cu siguranță, există o lipsă de date atât la adulți, cât și la copii cu privire la evoluția unor biomarkeri la pacienții cu AKI și AKD, în principal din cauza costurilor ridicate și a accesibilității reduse. Cu toate acestea, utilizarea RFG estimată kinetic, așa cum este recomandat de consensul ADQI, ar putea reprezenta o abordare alternativă în evaluarea RFG la pacienții cu AKD. Studiul nostru a dovedit că modelarea kinetică a RFG estimată este un predictor pentru AKD și outcome renal mai prost.

## **PARTEA SPECIALA**

### **1. LEZIUNEA ACUTĂ DE RINICHI LA COPII: INCIDENȚĂ, AWARENESS ȘI OUTCOME**

În studiul nostru, copiii cu vârsta mai mică de 1 lună – 49,5% – au reprezentat cea mai numeroasă grupă de vârstă. Incidența noastră este de 2,5 ori mai mare decât cea raportată de Sutherland (19%). Pacienții nou-născuți au prezentat cea mai mare rată de conștientizare, iar pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 și 12 ani au avut cea mai scăzută rată de conștientizare a AKI. Incidența CA-AKI de 38,8% a fost similară cu cea din datele publicate existente (38,8%), dar rata de conștientizare a fost puțin mai mare în rândul pacienților cu IH-AKI (29%). Diagnosticul CA-AKI, precum și stadializarea AKI, reprezintă o provocare pentru medicii pediatri. Gestionarea corectă a factorilor de risc modificabili împreună cu evaluarea atentă a riscului poate duce la identificarea rapidă a AKI, îmbunătățind astfel prognosticul pe termen scurt și lung. Din cunoștințele noastre, niciun alt studiu nu a evaluat diferențele de conștientizare a AKI între pacienții cu AKI dobândita în comunitate și cei aflați în spital.

Conform datelor publicate anterior de la AKI-EPI, Baby-Ninja, AWARE, AWAKEN și multe alte studii regionale, prelungirea creatininei serice crescute și severitatea AKI sunt asociate cu outcome mai prost. Incidența AKD în cohorta noastră a fost de 17,8%, iar AKI a fost recunoscută de medici la jumătate dintre acești pacienți. La adulți, AKD este asociată cu o morbiditate și mortalitate crescută. Pe de altă parte, populația pediatrică are o capacitate mare de îmbunătățire a funcției renale chiar și cu recuperarea completă a rinichilor.

AKI prerenală este principala cauză a AKI. Majoritatea studiilor pediatrice au raportat cea mai răspândită cauză a AKI. Cohorta noastră a prezentat un spectru larg de boli. Aproape o treime dintre pacienții din cohorta noastră s-au prezentat cu boală interstițială tubulară acută, iar nevoia de ventilație mecanică, boală critică și sepsis au generat AKI prerenală secundară la mai mult de 50% dintre pacienți. Scăderea volumului sau deshidratarea este principala cauză a AKI. Pe de altă parte, prezența deshidratării devine un indicator important al măsurătorilor repetate ale creatininei serice. După cum era de așteptat, severitatea AKI a fost corelată cu severitatea bolii de bază. Prezența expunerilor precum traume, șoc hipovolemic, boli critice, sepsis și ventilație mecanică a crescut gradul de conștientizare a AKI. În plus, diagnosticul corect de AKI a fost pus la copiii care au fost hipovolemici, prematuri sau au avut boli cronice precum BCR, neoplazie sau insuficiență cardiacă. Ar trebui să Țineți cont de faptul că eșecul de a diagnostica corect AKI este cel mai probabil legat de valorile inițiale mici ale creatininei la copii asociate cu intervale normale de laborator largi.

Prezența susceptibilităților personale asociate cu diferite tipuri de expunere la pacienții internați poate crește riscul de a dezvolta AKI; astfel, măsurători repetate ale creatininei serice sunt obligatorii. Multe studii s-au concentrat asupra categoriilor vulnerabile deja cunoscute din populația adultă, dar nu au evaluat impactul expunerilor personale și susceptibilităților la copii cu risc de a dezvolta AKI.

După ajustarea evaluării riscului, am identificat o prevalență ridicată a expunerilor și susceptibilităților specifice la copii cu AKI. Sepsisul, ventilația mecanică și medicamentele

nefrotoxice au fost cele mai frecvente expuneri. Cele mai frecvent întâlnite sensibilități au fost deshidratarea sau depleția de volum, anemia și prematuritatea. După cum s-a menționat anterior, doar monitorizarea creatininei poate crește numărul de pacienți diagnosticați cu AKI, crescând conștientizarea AKI. Prin urmare, renal angina index (RAI) a arătat o acuratețe îmbunătățită pentru prezicerea AKI severă la pacienții în stare critică și la adulții tineri, iar primul pas rămâne diagnosticul de AKI.

În prezent, AKI este recunoscut ca un sindrom care este secundar tratamentelor sau altor boli sistemice și este asociat cu o mortalitate crescută. Pentru a identifica cauza leziunii renale, AKI trebuie mai întâi identificată. În AKI dobândit în comunitate, puteți face asta folosind o abordare algoritmică. Rata noastră generală de mortalitate a fost scăzută, dar prezența AKI a crescut-o de peste 79 de ori. Riscul nostru de mortalitate de AKI a fost semnificativ mai mare decât cel raportat de Meena într-o meta-analiză recentă (4,6 ori). Rezultatele noastre privind rata mortalității în rândul pacienților cu AKI (11,6%) sunt similare cu cele raportate de meta-analiză din 2023 (11%) și cu cea prezentată de Susantiaphong în 2012. Riscul relativ de mortalitate în cohorta noastră a fost cel mai probabil mai mic decât cel identificat în studiul de față. Motivele sunt screeningul slab al AKI în rândul pacienților, un număr redus de măsurători ale creatininei și lipsa debitului de urină. Cu toate acestea, conștientizarea AKI a crescut mortalitatea cu 39%, mai ales în contextul unei incidențe mai mari a AKI severă în grupul fără AKI. Expunerea la șoc hipovolemic, sepsis, nevoia de ventilație mecanică sau boli critice au crescut mortalitatea, similar datelor publicate anterior. Doar unele sensibilități, cum ar fi neoplazia și insuficiența cardiacă, păreau să influențeze mortalitatea în cohorta noastră.

Progresia spre AKI crește costurile și prelungește spitalizarea. De exemplu, în studiul nostru, pacienții cu AKI au avut o spitalizare de 4 ori mai lungă decât pacienții fără AKI. În plus, pacienții pentru care medicii cunoșteau AKI au avut spitalizări mai lungi din cauza evenimentelor mai severe de AKI. Dacă medicul nu este conștient de AKI la un pacient cu mai multe susceptibilități, atunci el sau ea prezintă un risc ridicat de a fi expus la injurii renale.

Lamaire a subliniat creșterea importantă a incidenței AKI în Epidemiologia leziunilor renale acute din China din 2016. El a atenuat nevoia imperativă de studii care să identifice incidența reală și efectele AKI, în plus față de o creștere a gradului de conștientizare a AKI în rândul medicilor. Conștientizarea insuficientă a AKI duce la un management defectuos și, în cele din urmă, la rezultate mai proaste și la creșterea costurilor. Impactul cel mai benefic ar fi în implementarea de la început a unor măsuri simple, ieftine. Nu putem fi mai de acord cu Lamaire și credem că acesta este punctul final al studiului nostru. Deși a trecut mai mult de un deceniu de la stabilirea ghidurilor AKI-KDIGO, AKI este încă subdiagnosticată la adulți și copii. Necesitatea conștientizării AKI, a unui management adecvat și a unei urmăriri adecvate pe termen lung a fost exprimată în Recomandările bazate pe consens privind activitățile prioritare pentru abordarea leziunilor renale acute la copii începând cu 2022.



## 2. EVOLUȚIA CONTINUMUULUI LEZIUNII ACUTE DE RINICHI ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ

În studiul nostru, incidența AKI a fost de 1,64%, ceea ce este mai mare decât cea raportată de Sutherland la copiii din SUA (0,39%), dar mai mică decât cea raportată în cea mai recentă meta-analiză (26%). Cu siguranță, rezultatele sunt legate de natura retrospectivă și de un singur centru a studiului.

Unul dintre studiile care a evaluat rezultatele duratei AKI folosind clasificările T-AKI, P-AKI și AKD a fost realizat de Nagata în 2021 la adulți. În studiul de față, incidența T-AKI a fost de 19%, ceea ce a fost mult mai mică decât cea a AKD și P-AKI (40% fiecare). Trebuie avut în vedere că adulții sunt predispuși la o durată mai lungă a AKI ca urmare a coexistenței multiplelor comorbidități. Pe de altă parte, copiii prezintă o rezervă renală mai mare și o capacitate de recuperare renală mai mare. După cum s-a văzut în cohorta noastră, P-AKI a avut cea mai mare incidență (43%), urmată de AKD (29%) și T-AKI (28%). Cele mai multe dintre incidențele raportate de AKD în rândul copiilor sunt heterogene și rare. De exemplu, cea mai mică incidență raportată a AKD a fost de către LoBasso, la 6,3%, la copiii cu bypass cardiopulmonar, iar cea mai mare a fost de către Deng, la 42,3%, la copiii internați (excluzând nou-născuții).

Pacienții cu T-AKI din cohorta noastră erau mai în vârstă și prezentau niveluri de creatinina și uree mai mari decât pacienții cu AKD și P-AKI. Factorul de risc major pentru dezvoltarea T-AKI este o stare prerenală cu perfuzie renală redusă. În comparație cu copiii, adulții prezintă agresori pe termen lung precum bolile cardiovasculare, hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat. În fața acestor diferențe, copiii prezintă o rezervă renală mai mare și deci o capacitate de recuperare renală mai mare. Dacă nu este prezentă recuperarea renală precoce, incidența AKI în stadiul 2 sau 3 crește, cel mai probabil din cauza severității bolii de bază. Mai mulți factori de risc prezenți în ziua 1 a AKI ar putea prezice durata AKI. Factorii de risc sunt vârsta mai mică; niveluri inițiale mai ridicate și maxime ale creatininei serice; niveluri mai mari de uree și markeri inflamatori; scăderea nivelurilor serice de proteine, trombocite și hemoglobină; și vârsta mai fragedă. Nivelurile crescute de citokine proinflamatorii, hipoxia și scăderea perfuziei renale sunt o consecință a leziunii prerenale prelungite, care duce la afectarea renală intrinsecă. Pacienții cu P-AKI au prezentat o incidență mai mare a stărilor proinflamatorii (hipoxie, sindrom de răspuns inflamator sistemic, șoc septic sau sepsis) cu un timp de inversare mai lung decât pacienții hipovolemici. Factori multipli influențează progresia către AKD. Cohorta noastră a arătat că pacienții cu AKD prezentau o boală de bază mai severă. În această stare clinică, există o șansă mai mare de expunere la agresori renali externi, cum ar fi medicația nefrotoxică, care contribuie la continuum-ul leziunii renale patologice.

Mortalitatea în cohorta noastră asociată AKI a fost de 13,1%, similară cu cea din meta-analiză realizată de Meena din 2023 (11%). Cea mai scăzută rată a mortalității a fost asociată cu P-AKI (9,8%), urmată de T-AKI (14,6%) și AKD (16,4%). Pacienții cu T-AKI au avut o mortalitate neașteptat de mare, probabil ca urmare a severității bolii de bază. Din cauza caracterului retrospectiv al studiului, nu am putut identifica corect începutul AKI, doar prima zi de AKI înregistrată, în special la pacienții cu CA-AKI. Acest lucru ar putea însemna că unii pacienți cu T-AKI sunt deja într-o stare de P-AKI sau chiar AKD. Pentru a depăși această problemă, există o nevoie imperioasă de viitoare studii prospective pentru a evalua mai precis impactul duratei AKI asupra riscului de mortalitate la copii. De exemplu, LoBasso

a raportat rate diferite de mortalitate în ceea ce privește durata AKI. El a raportat o rată a mortalității mult mai mare pentru P-AKI (25,5%) decât pentru T-AKI (8,9%) la copiii care au suferit o intervenție chirurgicală de bypass cardiopulmonar. Studiul său este singurul care a stratificat riscul de mortalitate AKI în funcție de durata AKI la pacienții pediatrici. Nu trebuie uitat faptul că cohorta lui LoBasso se afla într-un anumit subgrup de copii, în antiteză cu a noastră, care cuprinde un spectru mai larg de patologii. AKI rămâne un factor de risc independent pentru mortalitate, chiar dacă este un sindrom care apare ca răspuns la multiple mecanisme de leziune. Severitatea bolii de bază se reflectă în severitatea și durata AKI.

Recent, lumea academică s-a concentrat pe AKD ca veriga lipsă dintre AKI și BCR. Datele despre acest subiect la copii sunt rare. Continuul dintre AKI și AKD este asociat cu o morbiditate și mortalitate crescute.

Nevoia de terapie de substituție renală în cohorta noastră a fost scăzută - 1,1%, iar majoritatea acestor pacienți au fost în grupul AKD. Până în prezent, mortalitatea la copii cu AKD variază de la 10% la 32%. Datorită prelungirii AKI, AKD este mai probabil să fie asociată cu leziuni renale intrinseci, fie ca urmare a agresorilor renali multipli, fie ca urmare a prelungirii AKI prerenale. Copiii care dezvoltă AKD necesită un tratament mai lung pentru boala de bază, așa că sunt predispuși la expunere mai lungă la agenți nefrotoxici. Acest lucru ar putea duce la o posibilă progresie către leziuni tubulare sau interstițiale. În timp ce T-AKI este un AKI funcțional cu recuperare rapidă, prelungirea AKI în timp poate evolua odată cu remodelarea renală (de exemplu, fibroză tubulointerstițială și inflamație). Această evoluție explică rezultatele noastre că AKD este un factor de risc independent pentru BCR cu debut nou. Cohorta noastră a dezvăluit că cauza AKI, nu severitatea AKI, a influențat progresia către BCR. Doar un alt studiu din domeniul pediatic a identificat AKD ca un factor de risc pentru progresia spre BCR, dar studiul a inclus un grup specific de pacienți care au suferit transplant nonrenal. Un studiu pe adulți a arătat că 15 până la aproape 40% dintre pacienții cu AKD progresează la BCR. În cohorta noastră, doar 4% dintre pacienți au progresat spre BCR, cu o incidență de 8% la pacienții cu AKD. Conform analizei noastre, prezența AKD a crescut riscul de apariție a BCR de 5 ori, similar cu constatările celei mai recente meta-analize pe adulți. La adulți, riscul de apariție a BCR incidentă este ridicat datorită incidenței mari a factorilor de risc BCR precum bolile cardiovasculare, hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat. La copii, incidența BCR este un rezultat al pierderii nefronilor, care este în unele cazuri direct legată de durata AKI. Aceste rezultate sugerează că AKD este un factor de risc independent pentru BCR cu debut nou chiar și la pacienții pediatrici. Analiza noastră a arătat, de asemenea, că mai multe episoade AKI nu au influențat riscul de dezvoltare a BCR. În special, nu am evaluat impactul altor posibili factori de risc pentru BCR, cum ar fi proteinuria post-AKI, expunerea la nefrotoxice sau boala cronică de bază.

Prin acest studiu, am vrut să arătăm că continuumul AKI-AKD-BCR de leziuni renale este asociat cu morbiditate și mortalitate ridicată. Limitările studiului nostru includ, pe lângă natura sa unică și retrospectivă, lipsa debitului de urină pentru diagnosticul AKI. În plus, nu am putut evalua covariabile, cum ar fi prezența bolii cronice, proteinuria post-AKI sau expunerea la nefrotoxice la pacienții cu BCR nou debut. Numărul relativ mare de pacienți din domeniul pediatic și noile perspective reprezintă punctele forte în durata AKI, dezvoltarea AKD și progresia către BCR la pacienții pediatrici de toate vârstele. Suntem conștienți că sunt necesare studii prospective viitoare pentru a valida rezultatele noastre.

Acest studiu este primul care evaluează impactul real al duratei AKI asupra mortalității și dezvoltării BCR la o populație pediatrică. După cum am afirmat în discuții, datele privind durata AKI la copii sunt puține, iar majoritatea studiilor au evaluat doar subgrupuri specifice de copii (bypass cardio-pulmonar, transplanturi nonrenale). În acest studiu, am arătat că o durată a AKI mai mare de 7 zile nu numai că crește mortalitatea, dar pare să fie și singurul factor de risc independent pentru BCR de novo.

### **3. ESTIMAREA KINETICĂ A RATEI DE FILTRARE GLOMERULARE PENTRU PREZICEREA BOLII ACUTE DE RINICHI**

Din cunoștințele noastre, studiul nostru este primul care utilizează kGFR pentru a prezice AKD la copii. Până acum, kGFR s-a dovedit a fi util pentru prezicerea AKI cu specificitate și sensibilitate ridicate la pacienții cu risc crescut de a dezvolta AKI. Pentru a fi utilizat ca un predictor AKI, kGFR a fost calculat înainte de apariția AKI. Datorită naturii retrospective a acestui studiu, am avut posibilitatea de a calcula kGFR în primele 24 de ore de dezvoltare a AKI, precum și în cele 24 de ore înainte de apariția AKD. În formula kGFR, am folosit creatinina serică inițială a pacientului. Am ajustat kGFR pentru copii prin estimarea apei corporale totale folosind recalcularea lui Morgenstern și colab. a formulei lui Mellits și Cheek. În acest fel, am reușit să eliminăm o potențială sursă de părtinire deoarece volumul de distribuție a creatininei este aproape de volumul de distribuție a apei. Comparativ cu adulții, chiar și mici modificări ale statusului de volum al copiilor pot duce la modificări ale nivelului creatininei serice. Pentru a utiliza în continuare o formulă kGFR și mai adecvată pentru copii, am înlocuit factorul de corecție de 1,5 mg/dl din formula lui Chen cu estimarea creșterii maxime a nivelului creatininei serice în 24 de ore ajustată pentru fiecare volum de distribuție individual.

Am descoperit că mai mult de un sfert dintre pacienții cu AKI progresează la AKD; astfel, predicția AKD este importantă. Apariția AKD este o sumă a severității bolii de bază și a intervenției medicale. Ghidul KDIGO din 2012 și Raportul de consens ADQI din 2017 au menționat AKD ca o prelungire a AKI cu impact asupra mortalității și morbidității. Efectul AKD poate fi fie rezoluția leziunii renale, fie progresia către BCR. Având în vedere incidența mare a AKD la pacienții cu AKI, există o nevoie urgentă de instrumente ieftine și fiabile pentru predicția AKD.

Pacienții care au progresat la AKD au prezentat niveluri mai mari de creatinina serică în zilele 1-7 ale AKI și au fost mai tineri. Acest lucru a fost reflectat de kGFR mai mici la pacienții cu AKD în timpul episodului AKI decât la pacienții fără AKD. Am identificat că jumătate din cohorta noastră a prezentat un kGFR mai mic de 60 ml/min/1,73 sm, așa cum se reflectă prin severitatea și durata AKI. Aceste date sunt în concordanță cu datele publicate anterior. Un kGFR redus reflectă severitatea AKD. Având în vedere că mai mult de 70% dintre copiii cu AKI care au avut un kGFR1 sub 60 ml/min/1,73 sm au progresat la AKD, trebuie subliniată utilitatea calculului kGFR în prima zi a AKI identificată. Evoluția AKI este influențată de intervenția medicală (nevoie de ventilație mecanică, supraîncărcare cu lichide, medicație nefrotoxică sau resuscitare cu lichide). Aceste intervenții conduc, în cele mai multe cazuri, la recuperarea completă a rinichilor. Cu toate acestea, mai mult de 1 din 4 copii din cohorta noastră a prezentat o prelungire a AKI la mai mult de 7 zile cu o contribuție

la leziunea renală. S-a demonstrat că kGFR calculat în ziua 2 după AKI influențează în mod independent progresia către AKD. După cum era de așteptat, kGFR calculat în ziua 7 după AKI a prezis mai bine apariția AKD. KGFR2 a fost identificat ca un predictor independent al AKD. De exemplu, un copil cu un kGFR1 mai mic de 15 ml/min/1,73 sm are un risc de 28 de ori mai mare de progresie la AKD. În fața acestui risc ridicat, kGFR2 ar putea fi folosit pentru a prezice AKD și MAKE30. În fața leziunii renale prelungite, kGFR2 este un predictor mai bun al MAKE30 și AKD. Trecerea de la AKI la AKD se reflectă în numărul mare de pacienți din grupul AKD care au prezentat un kGFR1 mai mic de 60 ml/min/1,73 sm. Pentru kGFR2, riscul de AKD și MAKE30 începe în stadiul 3, în timp ce pentru kGFR1, începe doar în stadiul 5. În fața acestor rezultate, atenuăm necesitatea măsurărilor repetate ale ratei de filtrare glomerulară kinetică. Trebuie efectuată o monitorizare atentă la pacienții cu un kGFR mai mic de 15 ml/min/1,73 sm după o zi de AKI și mai puțin de 60 ml/min/1,73 sm în a 7-a zi de AKI.

kGFR s-a dovedit a fi util pentru prezicerea AKI. De exemplu, Dewitte et al. a arătat că kGFR a fost superior lipocalinei asociate cu gelatinaza neutrofilă (NGAL), un produs între proteina 7 care leagă factorul de creștere asemănător insulinei din urină și inhibitorul tisular al metaloproteinazei-2, în prezicerea AKI. În plus, Hekmat și colab. a arătat că kGFR a prezis mai bine AKI decât alte formule pe bază de creatinină. În plus, el a găsit o corelație puternică între NGAL și kGFR. În practica clinică, este dificil să se utilizeze biomarkeri scumpi și, în fața limitărilor, kGFR a devenit un instrument ieftin și de încredere.

Articolele publicate disponibile nu au reușit să identifice o relație între kGFR și mortalitatea la 30 de zile. Dewitte a prezentat modele bune de precizie pentru MAKE30 bazate pe kGFR în unitățile de terapie intensivă. Rezultatele noastre sugerează, de asemenea, o legătură între kGFR și MAKE30. KGFR2 a fost mai eficient decât kGFR1 în prezicerea MAKE30, reiterând astfel necesitatea măsurărilor repetate ale kGFR. Evoluția AKI este multidirecțională către recuperarea completă a rinichilor, prelungirea până la 90 de zile, progresia către BCR sau, în cel mai rău caz, deces. La pacienții carora nu le revine funcția renală în timpul spitalizării, valoarea kGFR2 (calculată în ziua 7 după AKI) poate fi un predictor al apariției AKD, mortalității, necesității terapiei de substituție renală sau chiar AKD la 30 de zile. Modelul KRFR1 a avut o capacitate corectă de a prezice MAKE30 (AUC=0,7), în timp ce modelul KGFR2 a avut o capacitate bună de a prezice MAKE30 (AUC=0,82). AUC-ul modelului lui Dewitte pentru predicția MAKE30 a fost similar cu cel al modelului nostru (0,81).

În fața unei creșteri a nivelului creatininei serice care îndeplinește criteriile pentru AKI, rata de filtrare glomerulară kinetică poate prezice efctele AKI (AKD și MAKE30). Utilitatea clinică a kGFR este importantă, indiferent dacă este calculată în cursul unui eveniment de AKI sau chiar la pacienții fără AKI, dar cu risc ridicat (de exemplu, în unitățile de terapie intensivă (ICU)).

Limitările studiului nostru includ designul său retrospectiv, natura unicentrică și lipsa criteriilor de debit urinar pentru diagnosticul și clasificarea AKI. Numărul mare de pacienți cu AKI, atât cei care nu erau grav bolnavi, cât și cei care erau grav bolnavi, inclusiv cei aflați în ariab neonatală, reprezintă puncte forte. Studiul nostru este primul care utilizează formula ratei de filtrare glomerulară kinetică pentru creatinina serică inițială la copii. Am reușit să efectuăm această analiză datorită posibilității de a identifica nivelul inițial al creatininei serice în sistemul electronic de date. Un alt punct forte este estimarea producției maxime de creatinină în 24 de ore fără funcție renală cu ajustarea formulei Morgenstern în formula

Mellits și Cheek. Cel mai important punct forte a fost utilizarea kGFR în prezicerea AKD și MAKE30.

kGFR s-a dovedit deja a fi util pentru prezicerea dezvoltării AKI. Credem că poate fi folosit ca instrument complementar la pacienții cu AKI pentru o mai bună estimare a efectelor AKI. Credem că studiile prospective la copii ne pot confirma rezultatele. Recomandam utilizarea kGFR în unitățile de terapie intensivă pediatrică (ICU) pentru a stratifica riscul de AKI și respectiv efectele acestora la pacienții cu sau fără AKI.

Chiar și în populația pediatrică, există o incidență mare a AKD. Acest lucru crește nevoia de metode ieftine și fiabile pentru predicția AKD. Prin studiul nostru am arătat că utilizarea unei formule relativ simple, în contextul AKI, ar putea oferi medicilor câteva instrumente. Calculul kGFR necesită două măsurători consecutive ale creatininei în 24 de ore și estimarea apei corporale totale cu metode deja cunoscute. Valoarea kGFR la pacienții cu AKI s-a dovedit a fi un bun predictor al efectelor AKI. Valorile sub 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> cresc riscul de a dezvolta AKD și MAKE30 în orice moment al calculului. Evaluările multiple ale kGFR în zile diferite după debutul AKI prezic rezultate și mai exacte. Cu acest instrument simplu implementat în practica de zi cu zi, nu numai în unitățile de terapie intensivă, credem că medicii ar putea evalua mai bine pacienții cu AKI și ar putea îmbunătăți managementul în anumite cazuri.

#### **4. VALOAREA PROGNOSTICĂ A CREATININE SERICE MĂSURATE ÎN DINAMICĂ ÎN POPULAȚIA NEONATALĂ**

În fața dezvoltării unei definiții standardizate a AKI neonatale, s-au făcut progrese în evaluarea AKI la nou-născuți. Există încă limitări în utilizarea modificărilor SCr în prima săptămână de viață din cauza funcției renale instabile și a utilizării criteriilor de urină creatininei, iar o scădere redusă în primele 7 zile după naștere este asociată cu rezultate mai proaste (necesitate de diuretice și inotropi, ventilație mecanică prelungită și spitalizare mai lungă). Chiar dacă există dovezi de înaltă calitate ale efectelor AKI la nou-născuți, nu există un consens cu privire la funcționarea reală a rinichilor estimată de SCr. Cu toate acestea, SCr rămâne cea mai puțin costisitoare și mai ușoară metodă de evaluare a funcției renale. Unele studii sugerează că nou-născuții care nu reușesc să atingă o anumită SCr până în ziua 7 prezintă spitalizare mai lungă, mortalitate mai mare și risc mai mare de dezvoltare a AKI după prima săptămână de viață. Se cunosc mai puține despre impactul dinamicii SCr asupra dezvoltării AKI neonatale.

Prin urmare, am evaluat retrospectiv toți nou-născuții care au fost supuși măsurării SCr în primele 24 de ore. Am evaluat în continuare doar pacienții cu o tendință SCr cunoscută în primele 7 zile de viață, care s-au născut după 32 de săptămâni de gestație. Cohorta a fost formată din 939 de pacienți. Majoritatea pacienților au prezentat o scădere a SCr naturală în primele 7 zile de viață (79,2%). Majoritatea pacienților din cohorta noastră au necesitat internare în NICU, ceea ce poate influența dinamica SCr în prima săptămână de viață. Incidența generală a AKI a fost similară cu cea din datele publicate anterior (26,2%), dar distribuția a diferit semnificativ în funcție de tendința SCr. Această tendință a influențat, de asemenea, perioada de apariție a AKI. Ziua 1 SC a fost similară între cele două grupuri (AT și DT), dar toate celelalte măsurători SC (din ziua 2 până în ziua 28) au fost mai mari în grupul AT. Aceste diferențe au reflectat apariția AKI; lotul AT a prezentat o incidență AKI de

66,2%, iar 81,4% dintre pacienții cu AKI au fost în prima săptămână de viață. Am identificat următorii factori de risc pentru SC AT: malformații renale sau cardiace, niveluri mai scăzute de proteine serice și niveluri mai mari de uree. Acești copii au rezultate mai slabe pe baza evaluărilor biologice și clinice care oglindesc severitatea bolii de bază. Insuficiența renală, chiar tradusă într-o mică creștere a creatininei, este o consecință a mai multor factori de risc care influențează independent rezultatele pacientului.

Un AT se traduce printr-un risc mai mare de a dezvolta AKI în prima săptămână de viață. Cu toate acestea, în modelele ajustate, AT a scăzut riscul de dezvoltare a AKI după primele 7 zile. Nou-născuții cu malformații renale sau cardiace au prezentat un risc mai mare de AT. Malformațiile cardiace sunt un factor de risc pentru dezvoltarea generală a AKI, dar malformațiile renale cresc apariția AKI numai după prima săptămână de viață.

Un total de 82% dintre nou-născuți au necesitat internare în NICU, cu un risc mai mare de AKI și AKI în general după prima săptămână. Pe lângă faptul că se confruntă cu evenimente peri- și intrapartum, pacienții internați în NICU sunt expuși la intervenții medicale cu risc ridicat, cum ar fi infecțiile nosocomiale, utilizarea medicamentelor inotrope sau/și nefrotoxice și ventilație mecanică. Spitalizarea mai lungă a fost asociată cu o boală de bază mai severă la pacienții din NICU, indiferent de tendința nivelului creatininei.

Mortalitatea neonatală a scăzut în ultimele decenii. AKI este recunoscut ca un factor de risc independent pentru mortalitate la nivel mondial. O analiză brută a arătat că AKI a crescut mortalitatea cu 1150%. Chiar și după ajustarea pentru mai mulți factori de risc, AKI a rămas un factor de risc independent pentru mortalitate. Analiza brută a arătat că un AT SC a crescut mortalitatea cu 400%, iar după ajustări, a crescut mortalitatea cu 92%. În plus față de factorii de risc tradiționali, cum ar fi AKI, expunerea nefrotoxică, ventilația mecanică, malformațiile cardiace, insuficiența renală, reflectate de o creștere mică a nivelului SC, sunt asociate cu rezultate mai proaste. AKI și insuficiența renală reflectată prin creșteri mici ale creatininei influențează supraviețuirea și ambele părți sunt aceleași monede. Fiziologia rinichiului neonatal este încă puțin înțeleasă, mai ales la nou-născuții care nu au atins reperul teoretic al dezvoltării renale – săptămânile 34-36 de gestație. Tendința ascendentă a SC într-un rinichi imatur ar putea fi un semnal roșu pentru clinicieni pentru a evalua funcția renală în mod repetat și pentru a identifica devreme agresorii. Propunem utilizarea tendinței SC în practica clinică, în special în NICU, ca instrument complementar la definiția actuală a AKI neonatal.

Punctul culminant al studiului nostru este analiza subgrupului de pacienți fără AKI. AT a crescut independent mortalitatea. Acest lucru confirmă faptul că insuficiența renală poate evolua spre AKI sau poate trece spre o scădere a SC care poate progresa la AKI sau poate continua scăderea către nadir. Rezultatele noastre încurajează măsurători repetate SC la nou-născuții care nu au o SC normală după naștere. Pentru a valida rezultatele noastre, există o nevoie imperioasă de studii prospective multicentru privind impactul dinamicii SC în prima săptămână de viață.

Prematuritatea este un factor de risc recunoscut pentru dezvoltarea BCR la vârsta adultă. Cu toate acestea, există o lipsă de dovezi privind AKI neonatal ca factor de risc pentru BCR. Progresia către BCR este legată de un număr redus de nefroni, mai ales în absența bolii renale subiacente (tulburări genetice, malformații ale tractului urinar, rinichi congenital etc.). În cohorta noastră, mai puțin de 40% dintre pacienți au avut o urmărire după 3 luni. Incidența BCR a fost scăzută (3,7%). Analiza brută a arătat că SC AT a crescut riscul de BCR cu 800%. Pe de altă parte, în modelul ajustat, doar AKI a crescut riscul de BCR de 10,2 ori. Rezultatele noastre ar trebui interpretate cu atenție datorită numărului

reduc de evenimente (14 din 376). Progresia spre BCR este legată de mulți factori în plus față de AKI. Există mai mulți factori comuni pentru dezvoltarea BCR și AKI, cum ar fi malformațiile cardiace, malformațiile renale și prematuritatea. Trebuie acordată atenție pacienților cu risc, cu o urmărire mai atentă pentru intervenția timpurie.

SC este un marker al funcției renale întârziate (48-72 ore). Reflectă funcția și nu lezarea renală și depinde de masa musculară. La nou-născuți, atingerea nadirului SC necesită un timp mai lung. În fața tuturor acestor afirmații, este necesară o interpretare atentă a dinamicii SC. Rezultatele noastre arată că dacă nivelul creatininei crește în prima săptămână de viață, timpul de atingere a nadirului crește.

Există mai multe limitări ale studiului nostru, inclusiv caracterul său retrospectiv, unicentric, lipsa debitului de urină pentru diagnosticul AKI și urmărirea redusă a SC mai târziu în viață. Punctele forte sunt numărul mare de pacienți, evaluarea valorilor SC în prima săptămână de viață urmată în zilele 14 și 28 și evaluarea dezvoltării BCR. Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu care evaluează impactul tendințelor SC în primele 7 zile de viață asupra dezvoltării AKI, mortalității și BCR.

Evaluarea corectă a funcției renale este dificilă la nou-născuți din cauza stării de echilibru a creatininei serice. Scăderea naturală a creatininei după naștere este perturbată de mai mulți factori. În acest studiu, am arătat că chiar și o creștere mică a SC, mai puțin de 0,3 mg/dl, fără a îndeplini definiția AKI, a crescut mortalitatea. O creștere a creatininei în primele 7 zile de viață este asociată cu rezultate mai proaste. Această creștere pare să fie asociată cu dezvoltarea BCR, dar numai datorită progresiei către AKI în prima fază. Malformațiile cardiace, internarea în NICU și parametrii biologici mai răi la naștere cresc riscul de creștere a SC, precum și creșterea mortalității.

## CONCLUZII FINALE

Incidența AKI în mediul pediatric variază în diferite regiuni ale lumii datorită mai multor factori. Primul nostru studiu a evidențiat incidența reală a AKI în România. Rezultatele noastre sugerează că incidența este de aproximativ 1,65% la pacienții pediatrici mixți. La nou-născuți, incidența reală a AKI ar putea fi mai mare. AKI rămâne un factor de risc important pentru mortalitate. Conștientizarea AKI duce la creșterea mortalității, cel mai probabil din cauza severității AKI. Pe de altă parte, prezența mai multor susceptibilități și a unor expuneri a crescut gradul de conștientizare din aceleași motive. AKI rămâne o problemă globală importantă și pentru a îmbunătăți tratamentul AKI, medicii trebuie să fie conștienți de această problemă.

Al doilea studiu din această teză este primul care evaluează impactul real al duratei AKI asupra mortalității și dezvoltării BCR într-o populație pediatrică. Datele privind durata AKI la copii sunt limitate, iar majoritatea studiilor au evaluat doar subgrupuri specifice de copii (bypass cardio-pulmonar, transplanturi nonrenale). În acest studiu, am arătat că o durată a AKI mai mare de 7 zile nu numai că crește mortalitatea, dar pare să fie și singurul factor de risc independent pentru BCR de novo. În toate grupurile de durată a AKI, mortalitatea a fost direct legată de severitatea bolii de bază. Mortalitatea a fost mai mare la pacienții cu niveluri mai scăzute de proteine serice, număr mai scăzut de trombocite, niveluri mai scăzute de hemoglobină sau niveluri mai mari de procalcitonina. Fiecare dintre acești factori a fost un predictor independent al mortalității. În ceea ce privește leziunea renală, modificările microvasculare și necroza tubulară acută cresc mortalitatea. Pe măsură ce durata AKI crește, șansa de remodelare a structurii renale crește. Leziunea renală poate evolua fie cu recuperarea completă a rinichilor, fie cu fibroză renală și pierderea nefronilor. Pierderea nefronilor s-ar putea traduce prin BCR. În final, am dorit să evidențiem importanța AKI în dezvoltarea sănătății renale la copii. Datoria clinicianului este să identifice precoce AKI, să-i trateze cauzele și să evite agresiunea externă renală suplimentară. Deși nu am evaluat impactul medicației nefrotoxice asupra incidenței BCR, utilizarea posibilităților agenți nefrotoxici ar trebui limitată, în special la pacienții cu AKI.

Chiar și în populația pediatrică, există o incidență mare a AKD. Acest lucru crește nevoia de metode ieftine și fiabile pentru predicția AKD. Cu cel de-al treilea studiu, am arătat că utilizarea unei formule relativ simple, în contextul AKI, ar putea oferi unele instrumente medicilor. Calculul kGFR necesită două măsurători consecutive ale creatininei în 24 de ore și estimarea apei corporale totale cu metode deja cunoscute. Valoarea kGFR la pacienții cu AKI s-a dovedit a fi un bun predictor al efectelor AKI. Valorile sub 15 ml/min/1,73m cresc dezvoltarea AKD și MAKE30 în orice moment al calculului. Evaluările multiple ale kGFR în zile diferite după debutul AKI prezic efectele AKI și mai bine. Cu acest instrument simplu implementat în practica de zi cu zi, nu numai în unitățile de terapie intensivă, credem că medicii ar putea evalua mai bine pacienții cu AKI și ar putea îmbunătăți managementul în anumite cazuri.

Evaluarea corectă a funcției renale este dificilă la nou-născuți din cauza stării de echilibru a creatininei serice. Scăderea naturală a creatininei după naștere este perturbată de mai mulți factori. În al patrulea studiu, am arătat că chiar și o creștere mică a SC, mai puțin de 0,3 mg/dl, fără a îndeplini definiția AKI, a crescut mortalitatea. O creștere a creatininei în primele 7 zile de viață este asociată cu rezultate mai proaste. Această creștere pare să fie asociată cu dezvoltarea BCR, dar numai datorită progresiei către AKI în prima



fază. Malformațiile cardiace, internarea în NICU și parametrii biologici mai răi la naștere cresc riscul de creștere a SC, precum și creșterea mortalității.

Povara globală a AKI rămâne ridicată atât la adulți, cât și la copii. Ghidurile actuale au adoptat sub aceeași umbrelă atât copiii cât și adulții, însă totuși se pare că, indiferent dacă se îndeplinesc criteriile pentru AKI, orice creștere a creatininei serice prefigurează rezultate mai proaste. Cu această teză, am constatat că AKI este prevalentă la copii și nou-născuți, care prezintă un risc ridicat de a progresa spre AKD în timpul spitalizării, cu spitalizare și mortalitate crescute. Rata de progresie spre BCR este mare după un episod de AKD. Aceste rezultate subliniază necesitatea ca medicii să fie conștienți de pacienții cu risc de a dezvolta AKI pentru a reduce incidența, severitatea și durata AKI.