

**CONFERINȚA DE IMUNODEPRESIE ȘI ANTIBIOTERAPIE**  
**04-05 NOIEMBRIE 2022, Constanța**

# ***Riscul infecțios la pacientul dializat***

*Prof. Dr Liliana Tuță*  
*Facultatea de Medicină-UOC*

# *Importanța temei*

- BCR- problemă majoră de sănătate publică
- 10-13% din populația globului
- 20-25% dintre pacienții peste 65 de ani
- Cauză majoră de morbiditate și mortalitate
- Scăderea speranței de viață și a calității vieții (la eRFG < 35 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ie, BCR std G3), speranța de viață scade cu 50%.)
- **Infecțiile- a 2-a cauză de deces după boli CV la dializații din România**

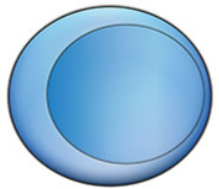
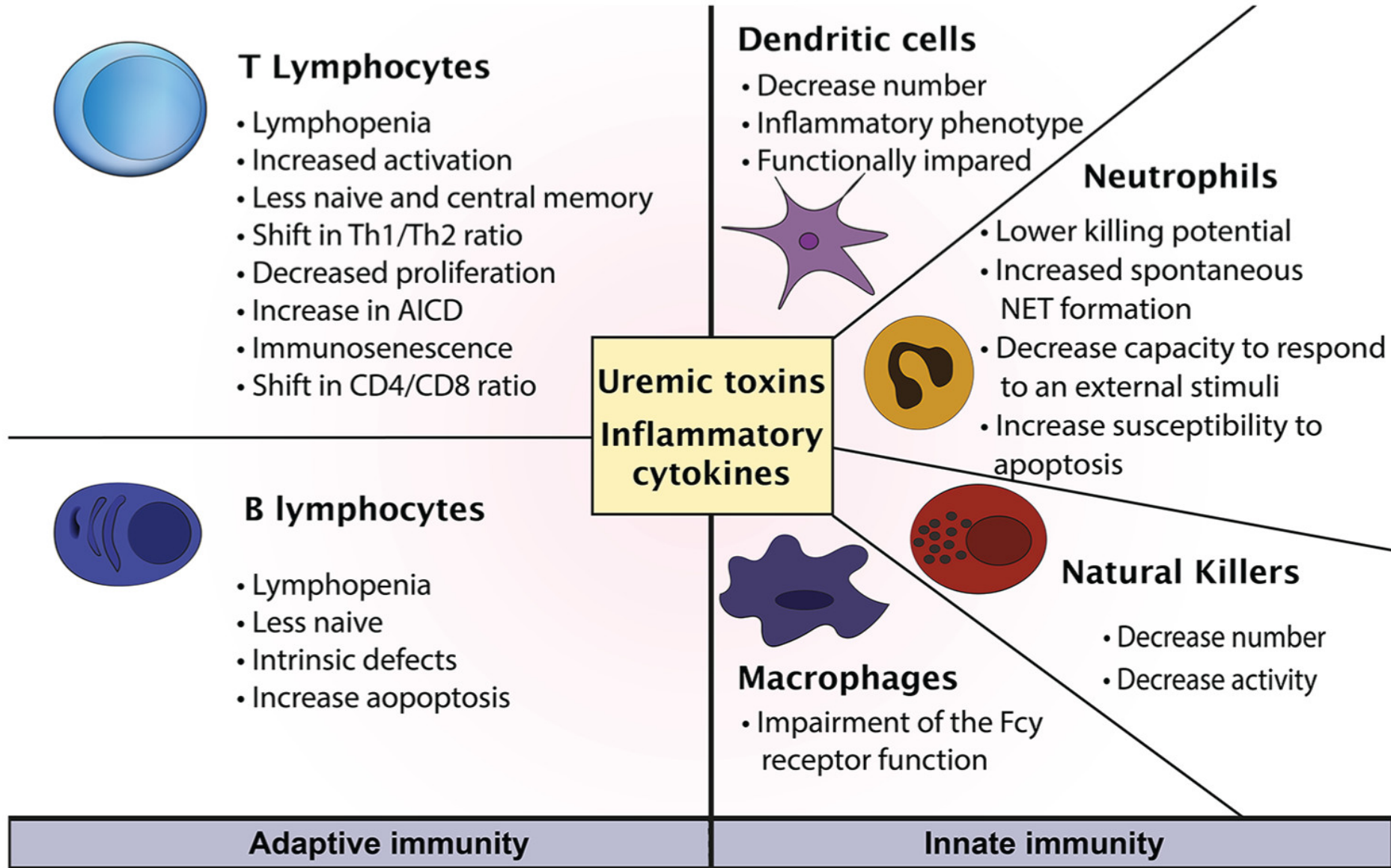


# Clasificarea BCR (KDIGO 2012)

				Albuminuria categories		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<3 mg/mmol	3 to 30 mg/mmol	>30 mg/mmol
GFR categories	G1	Normal	>90 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Low risk	Moderate risk	High risk
	G2	Mild impairment	60-89 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Low risk	Moderate risk	High risk
	G3a	Mild-moderate impairment	45-59 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Moderate risk	High risk	Very high risk
	G3b	Moderate-severe impairment	30-44 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	High risk	Very high risk	Very high risk
	G4	Severe impairment	15-29 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Very high risk	Very high risk	Very high risk
	G5	Established renal failure	≤15 mL/min/1.73m <sup>2</sup> or on renal replacement therapy (dialysis or transplant)	Very high risk	Very high risk	Very high risk

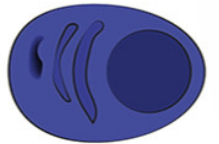
# *Fiziopatologie*

- Răspunsul gazdei împotriva patogenilor intracelulari, inclusiv *M tuberculosis*, este determinată de răspunsul celulei Th1, cu implicarea interleukinei (IL) -12, rezultând  $\uparrow$  producției de interferon (IFN)  $\gamma$ . În BCR apare o scădere în producția de IL-12, datorită activării celulelor Th. (Sdr. MIA)
- Apare o stare de imunodeficiență dobândită, responsabilă de morbiditatea și mortalitatea excesivă în infecții. Funcțiile leucocitare, cum ar fi chemotaxia granulocitară, aderență și fagocitoză sunt deficitare la uremici, mai ales la dializați.
- Imunosupresia cu tacrolimus sau cu mycophenolat de mofetil este asociată cu dezvoltarea TB în perioada post-transplant precoce și la pacienții tineri.
- Alți factori care contribuie la imunitatea scăzută în BCR:
  - - Malnutriția,
  - - Deficiența de Vitamina D3
  - - Hiperparatiroidismul secundar
  - - Toxinele uremice



**T Lymphocytes**

- Lymphopenia
- Increased activation
- Less naive and central memory
- Shift in Th1/Th2 ratio
- Decreased proliferation
- Increase in AICD
- Immunosenescence
- Shift in CD4/CD8 ratio



**B lymphocytes**

- Lymphopenia
- Less naive
- Intrinsic defects
- Increase apoptosis

**Dendritic cells**

- Decrease number
- Inflammatory phenotype
- Functionally impaired



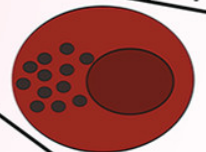
**Neutrophils**

- Lower killing potential
- Increased spontaneous NET formation
- Decrease capacity to respond to an external stimuli
- Increase susceptibility to apoptosis



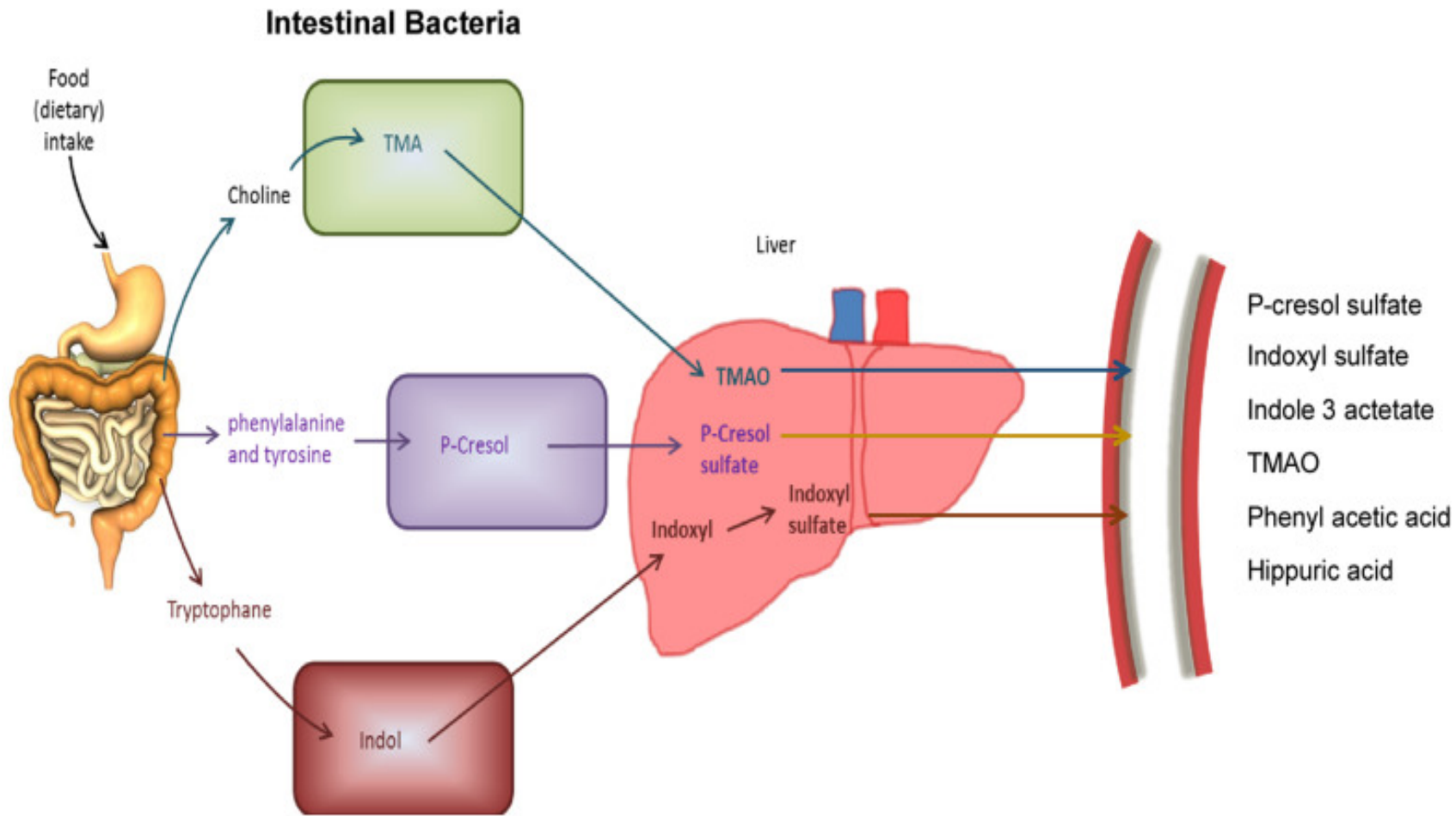
**Macrophages**

- Impairment of the Fcγ receptor function



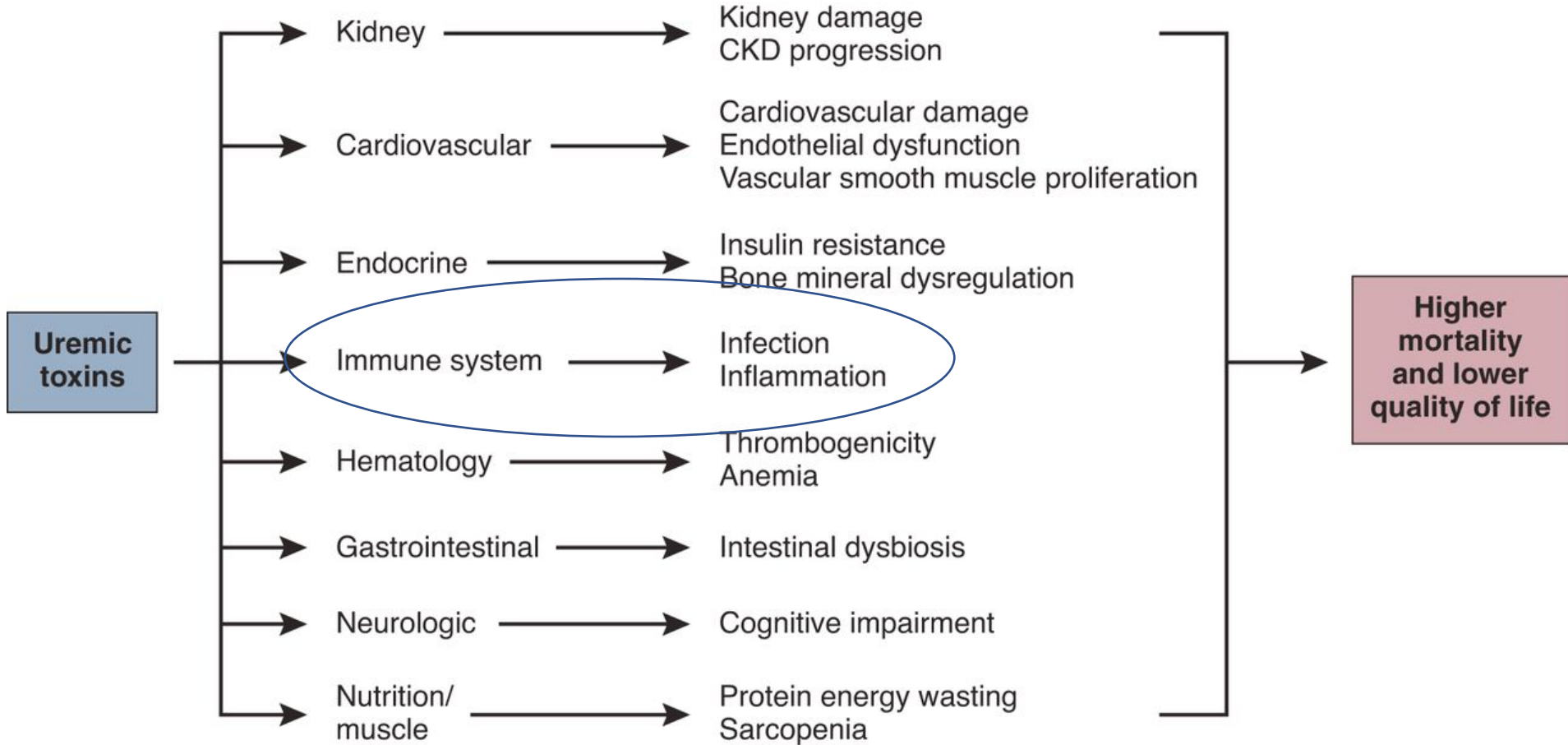
**Natural Killers**

- Decrease number
- Decrease activity



Uremic toxins- substances, organic or inorganic, that accumulate in the body fluids of subjects with acute or CKD -product of animal protein metabolism and are influenced by colonic microbiota and enterohepatic circulation Many low- and middle-molecular-weight toxins are generally removed from the body by glomerular filtration, Protein-bound uremic toxins eliminated via tubular secretion

# *BCR- stadii avansate...Toxinele uremice*



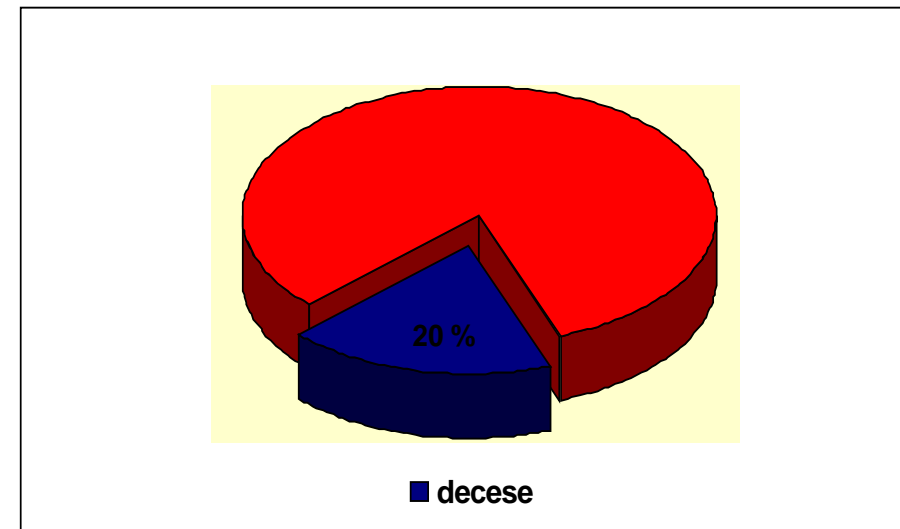
Dialysis is efficient for the removal of low-molecular-weight uremic toxins, but very inefficient for the removal of middle-to-high-molecular-weight or protein-bound uremic toxins

Small Water-Soluble Compounds ( $< 500$ Da)	Middle Molecule ( $\geq 500$ Da)	Protein Bound Compounds (Mostly $< 500$ Da)
ADMA	ANP	AGEs
Carbamylated compounds	$\beta_2$ -microglobulin	Homocysteine
Creatinine	Endothelin	Indoxyl sulfate
SDMA	FGF23	Indole acetic acid
TMAO	Ghrelin	Kynurenes
Urea	Immunoglobulin light chains	p-cresylsulfate
Uric acid	Interleukin-6	Phenyl acetic acid
	Interleukin-8	
	Interleukin-18	
	Lipids and lipoproteins	
	Neuropeptide Y	
	PTH	
	Retinol binding protein	
	TNF- $\alpha$	

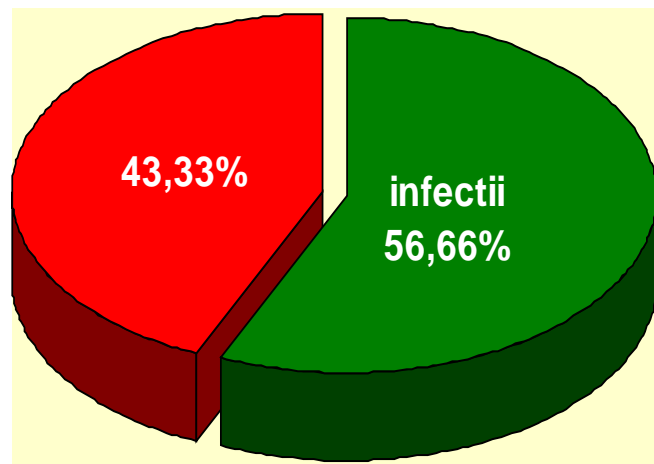


# Studiu local

- Perioada 2015-2017
- 148 de pacienți, 120 (81,085) în HD iterativă și 28 prin DPCA.
- 69/148 gen masculin (57,5%)
- Circa 50% cu vârsta peste 50 ani; 28% vârsta peste 60 de ani
- 60 % inițiere Hd/DP între 3-10 ani
- 28% GNC, 23% ND, 19% NHT, 17% NTIC



### Incidenta infectiilor la pacientii cu HD

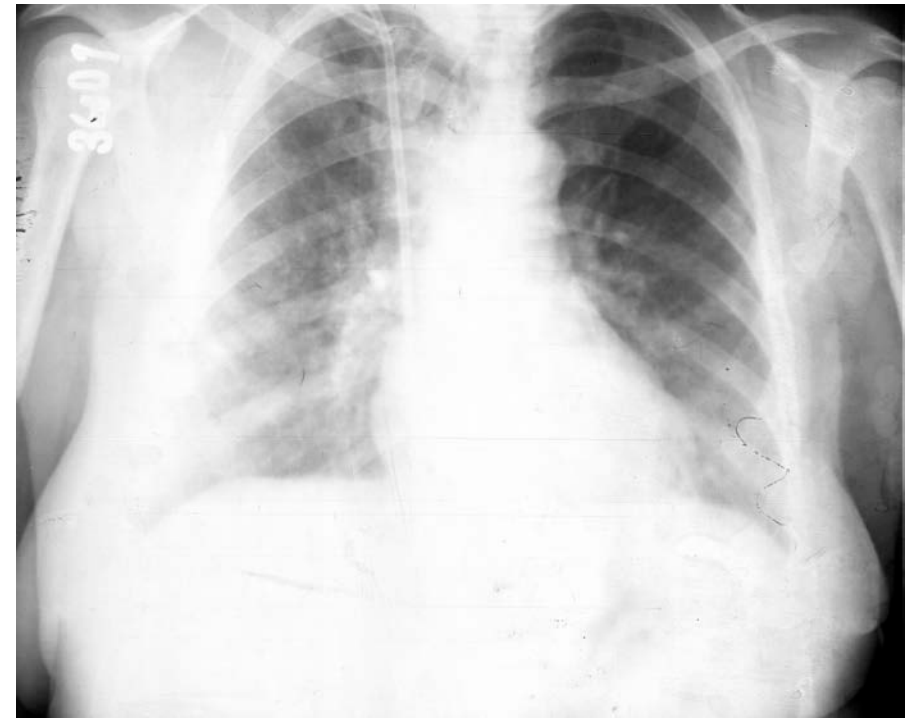


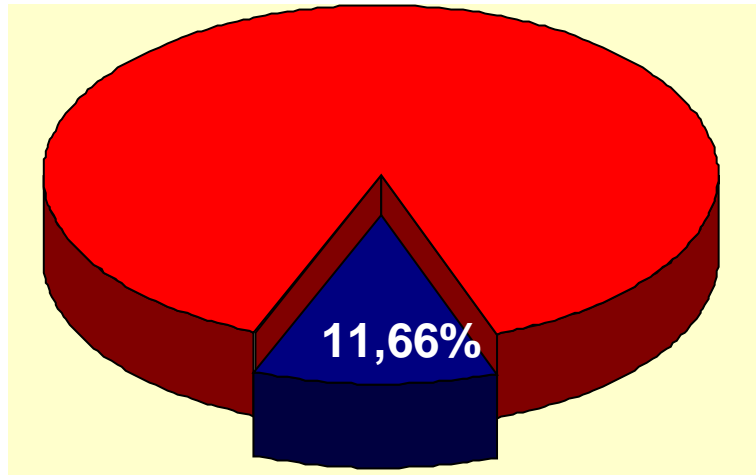
Sursa	Nr de pacienti	Procent
1. Infectii legate de cateter	38	55,9
2. Infectii nelegate de cateter		
- gastrointestinal	3	4,4
- respirator	15	22,1
- genitourinar	9	13,3
- altele ( cutanate, articulare, sinusale,etc)	3	4,4
Total	68	100

Daca în 36-48 de ore starea clinică nu s-a ameliorat cateterul venos central a fost extras, iar antibioterapia a fost continuată conform schemei inițiale până la obținerea rezultatului hemoculturilor. În cazul fistulelor arterio-venoase infectate, s-a practicat excizia chirurgicală a fistulei.

Etiologie	Nr. pacienti	Procent
1. Organisme gram-pozitive	20	53
- Staph.aureus	9	
- S. epidermidis	8	
- Pneumococ	1	
- Enterococ	1	
- Streptococcus sp.	1	
1. Organisme gram-negative	16	45,3
- E. coli	9	
- Serratia sp.	2	
- Pseudomonas sp.	2	
- Klebsiella	2	
- Proteus	1	
1. Anaerobi	2	1,7
- B. fragilis		
Total	38	100

Complicatii infectioase ale abordului vascular de acces	Nr. de pacienti	Procent
- Endocardita bacteriana	5	13,15
- Bronhopneumonie	5	13,15
- Osteomielite	2	5,26
- Artrita septica	1	2,63
- Embolie pulmonara septica	1	2,63
-Fara complicatii	24	63,18
Total	38	100





■ Tuberculoza pulmonara secundara

Statusul cardio-vascular precar, HTA, asocierea cu DZ, circulația extracorporeală, explică riscul crescut.

Debutul insidios al simptomelor, cu febră, anorexie, și pierderea în greutate fiind principalele simptome, imită simptomele uremiei, M:F= 2:1

Pien și colab. "tusea și hemoptizia, simptomele clasice ale TB în populația generală, sunt mai puțin frecvente raportate la pacienții uremici predializați sau dializați (medie 22% din cazuri; interval 5 până la 71%)"

### Recommended doses of first-line drugs in chronic kidney disease (CKD)

	Stage 1–3 CKD*	Stage 4 and 5 CKD*, †	Renal transplant recipients
Isoniazid	300 mg daily	300 mg daily or 15 mg/kg max 900 mg 3×/week	300 mg daily
Rifampicin	<50 kg: 450 mg daily ≥50 kg: 600 mg daily	<50 kg: 450 mg daily ≥50 kg: 600 mg daily	<50 kg: 450 mg daily ≥50 kg: 600 mg daily
Pyrazinamide‡	<50 kg: 1.5 g daily ≥50 kg: 2 g daily	25–30 mg/kg 3×/week	<50 kg: 1.5 g daily ≥50 kg: 2 g daily
Ethambutol§	15 mg/kg daily	15–25 mg/kg 3×/week (max 2.5 g)	15 mg/kg daily

# PARTICULARITATI COVID-19 la bolnavii renali cronici

- Depresia imunitara in contextul uremiei...prieten sau dusman?!  
( risc ↓ de furtuna citokinica, dar si imunitate ↓, risc suprainfectii)
- Tulburari hidro-electrolitice ± miocardita → **aritmii/tulb. Conducere**
- Administrarea de antibiotice la doză neajustată disfuncției renale (Azitromicină, Amoxi+acid clavulanic, cefalosporine, cipro- sau levo-floxacin, doze de 50%!!!!)
- Perfuzii/ingestie orală " 2 litri"- bilant hidric (majoritatea oligoanurici) –supraincercarea hidrica, risc de Edem pulmonar acut/agravarea simpt. Pulmonare
- Administrarea de cortizonice- DZ, hipokaliemie, agravarea BCR, a HTA/ICC

# 13,500 pacienți HD (RRR) la o populație de ~19 milioane

## Covid-19 la pacientii dializati

	01 - 31 Mai	01 - 30 Iunie	01 - 31 Iulie	01 - 31 Aug	01 - 30 Sept	01 - 31 Oct	01 - 30 Nov	01 - 31 Dec	01 - 31 Ian 2021
Pac. Hemodializati	13.439	14.080	14.049	13.925	13.612	13.880	13.614	13.374	13.120
Pac. Dializati Peritoneal	323	328	321	315	308	308	307	289	277
Pac. Dializati Transplantati	15	14	18	7	13	11	12	12	9
<b>Total pacienți aflați în TSFR</b>	<b>13.777</b>	<b>14.422</b>	<b>14.388</b>	<b>14.247</b>	<b>13.933</b>	<b>14.199</b>	<b>13.933</b>	<b>13.675</b>	<b>13.406</b>

din care:

<b>Pacienți testați:</b>	<b>3.451</b>	<b>7.029</b>	<b>7.849</b>	<b>7.804</b>	<b>5.563</b>	<b>5.572</b>	<b>6.229</b>	<b>5.266</b>	<b>3.995</b>
<b><i>Test Pozitiv</i></b>									
Asimptomatici	130	113	376	487	401	871	1.419	1.080	473
Formă medie	144	58	137	214	213	536	950	837	371
Formă severă	29	5	33	65	46	85	228	214	88
Formă critică	34	15	21	35	43	71	148	159	86
Internați în TI	34	15	21	35	43	71	148	159	86
Decedați	27	9	31	49	40	86	184	159	64
<b><i>Test Negativ</i></b>	<b>3.214</b>	<b>6.914</b>	<b>7.495</b>	<b>7.370</b>	<b>5.122</b>	<b>4.510</b>	<b>4.336</b>	<b>3.647</b>	<b>3.250</b>

HD pts (~85% in private centres) tested every 2 weeks for Covid-19

# MO895 EVOLUTION AND PROGNOSIS OF HEMODYALYSIS PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE COVID INFECTION: SINGLE HOSPITAL CENTRE EXPERIENCE



**Introduction:** One of the major challenges of our century seems to be the SARS-COV2 virus pandemic that has resulted, at least until now, in over 2 million deaths worldwide. Multiple observational studies showed that patients with chronic kidney disease and especially those on the hemodialysis program have an increased risk of severe morbidity and mortality caused by the novel coronavirus.

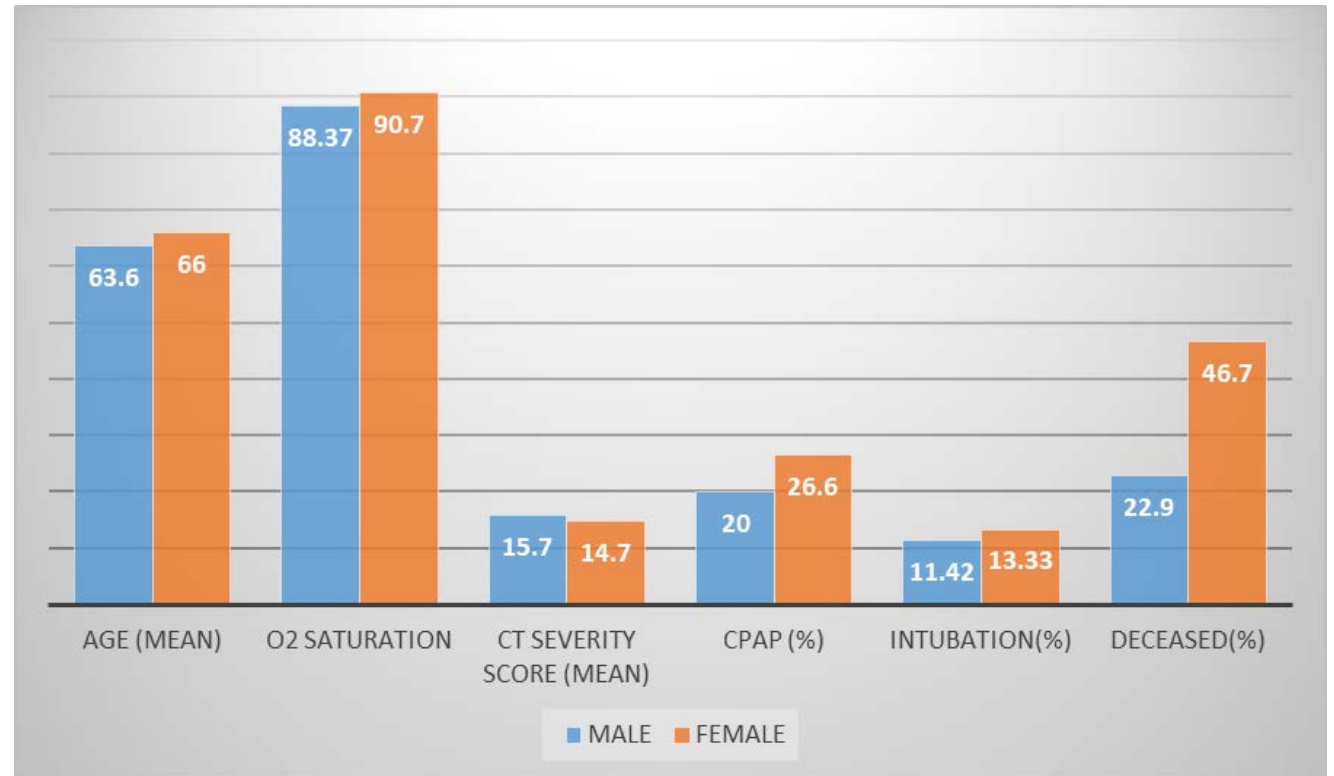
**Aim of study** was to determine the prognosis and mortality risk in hemodialysis patients hospitalized for symptomatic COVID-19 infection, using the ALAMA age score and the COVID-GRAM critical illness risk score.

**Material and method.** Prospective and retrospective study that included 74 patients undergoing chronic hemodialysis, hospitalized in the Constanta County Emergency Clinical Hospital between March 2020 - December 2020, confirmed with moderate-severe and critical forms of SARS-CoV 2 infection by RT-PCR testing.

*ALAMA-age score* (a simple, user-friendly tool to assess an individual's vulnerability to Covid-19 in the absence of previous infection or vaccination, based on the main identified risk factors) and *COVID-GRAM score* (predicts risk of critical illness in hospitalized COVID-19 patients).

# Results

Out of the total number of 74 hospitalized patients (64.58% M, 35.41% F; mean age = 66.64 years), having moderate and severe forms of the disease. 56.25% needed conventional oxygen therapy, 22.9% non-invasive mechanical ventilation and 12.5% intubation and ventilation. Fatal outcome affected 37.8% of the patients, mainly due to severe respiratory failure, myocarditis, arrhythmias and stroke.





## *Take-home points*

- Pacienții dializați au risc crescut de a dezvolta infecții severe, atât legate de calea de acces (vasculară sau peritoneală) , cât și ” clasice”
- Strategiile de diagnostic pentru aceste infecții sunt similare cu cele utilizate pentru pacienții fără BRCT.
- Deseori dificil de diagnosticat, fiind frecvent diabetici și/sau imunosuprimați, prin diferite mecanisme.
- Necesară dozarea adecvată a antibioticelor și evitarea (dacă este posibil) medicamentelor nefrotoxice la pacientul cu funcție renală reziduală
- Infecțiile SARS-CoV-2 la HD au fost deseori severe, cei ce au necesitat spitalizare în SCJU au necesitat cca 15% IOT-V, iar 37% au decedat pe parcursul anului 2021
- 6,25% dintre pacienții HD-sindrom post-COVID care a necesitat reinternare în spital (coagulare intravasculară diseminată, infecții bacteriene severe,TEP, enterocolită, dispnee și tuse agravată, etc).

*Vă mulțumesc!*

