

NEFROPATIILE TOXICE LA COPIL

Asist. Univ. Dr. Alexandru-Ioan Ulmeanu, Prof. Dr. Coriolan Emil Ulmeanu
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București
Catedra Pediatrie, UMF „Carol Davila”, București

REZUMAT

Nefropatiile toxice ale copilului reprezintă entități rare, dar important de recunoscut precoce datorită evoluției severe și necesității instituirii rapide a tratamentului. În fața unei insuficiențe renale acute toxice, obiectivul principal inițial este de a recunoaște în primul rând caracterul organic sau funcțional al acesteia. Deși creatinina serică rămâne principalul test de laborator pentru diagnosticul și urmărirea insuficienței renale acute toxice, noi markeri pot fi utilizați pentru detecția rapidă și precoce a injuriei renale. Autorii prezintă implicarea renală în intoxicațiile acute ale copilului, clasificarea și etiopatogenia nefropatiilor toxice, evaluarea nefrotoxicității și principii de abordare practică ale acestora.

Cuvinte cheie: nefropatie toxică, insuficiență renală acută, nefrotoxicitate

Nefropatiile acute toxice ale copilului sunt entități clinice dificil de delimitat în cadrul afectărilor renale, cu evoluție acută sau mai ales supraacută. Numeroase substanțe toxice pot să determine o alterare majoră a funcționalității glomerulare și/sau tubulare renale, inducând o insuficiență renală acută (IRA), având caracter funcțional sau organic. Efectele toxice instalate rapid pot determina o evoluție gravă a intoxicației, care să necesite inclusiv folosirea mijloacelor de epurare extrarenală pentru a putea trata insuficiența renală acută toxică.

În fața unei insuficiențe renale acute cu etiologie toxică, obiectivul principal inițial este de a preciza caracterul organic sau funcțional, pentru care examenul de urină este determinant. Afectarea renală din intoxicațiile acute cuprinde (1):

1. Disfuncții renale toxice funcționale:

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

Se va produce o insuficiență renală funcțională însoțită de:

- scăderea debitului urinar;
- creșterea marcată a osmolarității urinare peste 1.200 mOsm;
- creșterea ureei sanguine;
- natriureza crescută.

2. Insuficiența renală acută toxică poate realiza toate cele 3 forme, dar și combinații diverse ale mecanismelor. Astfel, putem întâlni:

Insuficiență 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 insuficiența renală organică de cauză toxică examenul de urină, esențial pentru diagnostic, ne va arăta (2):

- debit urinar variabil de la oligurie la anurie;
- osmolaritate urinară mică – 300 mOsm;
- uree sanguină mare de peste 10 ori normalul

Disfuncțiile renale toxice funcționale din clasificarea Goldfrank's 2006 sunt caracterizate prin alterarea funcției renale, cu menținerea unei rate normale a ultrafiltratului glomerular. Aceste tipuri de disfuncții renale funcționale sunt greu de diagnosticat clinic, mai ales în pediatrie, ele necesitând probe paraclinice multe și complexe pentru a demonstra prezența izolată în context toxic a:

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Alexandru-Ioan Ulmeanu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, Bd. Iancu de Hunedoara nr. 30-32, sector 1, București
e-mail: alex.ulmeanu@gmail.com

- acidozelor tubulare;
- sindromului de secreție inadecvată de ADH;
- diabetului insipid nefrogen.

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

Nefropatiile toxice pot fi realizate prin șase tipuri de mecanisme patogenice (1-3):

1. Toxicitate directă
2. Toxicitate prin hemoliză
3. Toxicitate prin rbdomioliză
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* realizează foarte multe toxice implicate în etiologia intoxicațiilor acute la copil, acestea putând fi sintetizate astfel:

- metale: arsenic, bariu, bor, cadmiu, mercur, plumb, aur
- AINS: salicilați, ibuprofen, acetaminofen, glafenină
- 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 se va produce cel mai frecvent necroza tubulară acută. Există 2 grupe de toxice ce pot produce hemolize masive:

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

3. *Toxicitatea renală prin rbdomioliză* este frecvent diagnosticată în intoxicațiile severe la copil și apare din cauza cantității mari de mioglobină, produs cu toxicitate renală remarcabilă. Rbdomioliza apare în următoarele tipuri de intoxicații:

- Opiacee, barbiturice, benzodiazepine – induc come prelungite cu mioliză de compresie
- Antidepresive triciclice, carbamazepină, fenoli, raticide – induc convulsii severe subintrante, prelungite

- Neuroleptice majore – induc hipertermie malignă
- Heroină, cocaină, ecstasy, fenotiazine – toxicitate musculară directă

4. *Toxicitatea prin alterarea excreției renale* este prezentă mai ales în intoxicațiile care alterează funcționalitatea vezicii urinare, realizând o insuficiență renală acută postrenală. Intoxicațiile cele mai frecvente, asociate cu acest tip de insuficiență renală sunt:

- intoxicația acută cu etilenglicol prin cristalurii 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 „anurie“ în cadrul intoxicațiilor acute cu anticolinergice, antihistaminice, antidepresoare triciclice, atropină și scopolamină.

5. *Toxicitatea prin reacții imunologice* se poate realiza în intoxicațiile cu phenindionă și metilcină.

6. *Toxicitatea ce induce IRA de tip prerenal:* are ca prototip acțiunea medicamentelor cu impact asupra vasomotricității. Alterarea funcției renale are loc prin vasodilatația sistemică ce induce vasoplegie și sindromul de deshidratare acută, ce va scădea foarte rapid fluxul sanguin renal. Produsele ce pot induce o astfel de toxicitate sunt reprezentate de: antidepresive triciclice, digitalice, colchicină, betablocante, barbiturice, carbamati, amanita phalloides.

EVALUAREA NEFROTOXICITĂȚII

Diagnosticul nefrotoxicității se bazează pe două elemente fundamentale:

- A. examenul clinic al pacientului;
- B. investigațiile paraclinice.

A. *Examenul clinic* presupune o anamneză extrem de minuțioasă care să evidențieze mai multe aspecte:

- 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 radio-biologice efectuate și toleranța lor;
- dacă a prezentat fenomene alergice sau dacă a făcut vaccinări recente;
- dacă este consumator de droguri și dacă folosește substanțe de abuz;
- care sunt manifestările clinice și modul lor de debut;
- dacă a prezentat edeme sau hipotensiune arterială în perioada precedentă.

Examenul fizic al pacientului trebuie făcut sistematic, cu adresa specială pentru aparatul renourinar.

B. Examen paraclinice

Examenul de urină repetat în mod sistematic, sumar și urină pe 24 de ore, este cel mai simplu de efectuat și ne poate evidenția primele semne de nefrotoxicitate. Prezența unei proteinurii semnificative este un marker important al nefrotoxicității în evoluție, mai ales dacă se cunoaște că toxicul incriminat are tropism renal.

Insuficiența renală acută poate fi definită ca o degradare rapidă a funcției renale, cu sau/fără oligurie (mai puțin 1 ml/kg/h). Criteriul paraclinic pentru monitorizarea IRA este cel al creatininei serice; conform criteriilor RIFLE, o dublare a acesteia semnaleză injuria renală, iar triplarea acesteia faza de insuficiență renală. (4) Estimarea ratei filtrării glomerulare (RFG) după nivelul seric al creatininei nu este foarte utilă, deoarece în cadrul insuficienței renale acute, deși RFG este mult scăzută, creatinina nu a avut destul timp să se acumuleze pentru a putea reflecta cu adevărat funcția renală; creatinina serică însă, poate fi folosită pentru urmărirea evoluției IRA. (6).

În cadrul examenului de urină trebuie evaluate: densitatea, Na urinar, osmolaritatea, creatinina urinară, proteinuria, hematuria, prezența cilindrilor granuloși și epiteliali și urocultura.

Alături de acestea se recomandă monitorizarea sistematică a ionogramei, în special nivelul potasiului seric, a echilibrului acido-bazic, nivelul fosfatemiei și al calcemiei.

Explorările imagistice utile sunt:

- Ecografie renală: dimensiuni, structură, semne de obstrucție, evaluare flux sanguin renal
- Radiografie toracică: semne de cardiomegalie, edem pulmonar
- EKG:
 - semne de hipertrofie ventriculară stângă

- semne de hiperkaliemie
 - semne de hipocalcemie
- d. Ecocardiografie

MARKERI BIOLOGICI NOI

S-a constatat însă că injuria toxică renală nu poate fi nici prevăzută și nici cuantificată cores-punzător prin nivelul seric al creatininei. (5)

În diverse studii, cei mai promițători markeri pentru detecția precoce a injuriei renale, cuantificarea severității afectării renale, precum și pentru monitorizarea răspunsului la terapie s-au dovedit a fi:

- Cistatina C
- Lipocalina (pNGAL)
- KIM1 (kidney injury molecule 1)
- Interleukina 18 urinară

Cistatina C

Este produsă relativ constant în toate celulele nucleate, puțin influențată de modificări ale dietei și de masa musculară, este filtrată fără reabsorbție la nivel renal, însă metabolizată tubular.

Nivelurile cistatinei C se corelează mult mai fidel cu rata filtrării glomerulare față de creatinina. Nivelurile cistatinei încep să crească la RFG = 90 ml/min, față de RFG = 70 ml/min pentru creatinina.

Există date ce sugerează că evaluarea cistatinei ar prezenta multiple avantaje, mai ales la populațiile cu producție scăzută de creatinina (copii, vârstnici, bolnavi cu ciroză hepatică). (7-9)

Lipocalina (pNGAL)

Proteină produsă la nivel renal, cu rol în inhibiția apoptozei locale și stimularea proliferării celulelor tubulare. Crește semnificativ și precoce la pacienții cu insuficiență renală prin necroză tubulară acută. (10,11,14)

KIM1 (kidney injury molecule 1)

Este o glicoproteină transmembranară produsă la nivelul tubului contort proximal. Crește rapid și la niveluri mari la pacienții cu insuficiență renală prin necroză tubulară acută, specificitate și sensibilitate foarte bună. Poate fi detectată în urină prin teste imunoenzimatic. (12)

Interleukina 18 urinară

Este detectată precoce la pacienții cu necroză tubulară acută. (13)

Creatinina serică rămâne testul de bază pentru diagnosticul insuficienței renale acute, în practică

determinarea biomarkerilor este limitată în special de costul ridicat al reactivilor. Este nevoie de studii prospective importante pentru a determina cu precizie momentul optim pentru dozarea acestor markeri, precum și pentru a demonstra dacă detectarea precoce a acestora îmbunătățește prognosticul pacientului. (5)

Abordarea practică a IRA acute toxice are ca obiective:

1. Precizarea rapidă a caracterului organic sau funcțional al IRA. Pentru orientare rapidă, cel mai important este examenul de urină.
2. Tratamentul de urgență al insuficienței circulatorii acute prin umplere vasculară eficientă și substanțe vasoactive.
3. Tratamentul hiperkaliemiei dacă aceasta este prezentă.

4. Decizia rapidă, dacă IRA este instalată, dacă pacientul beneficiază de o terapie de epurare extrarenală și care este cea mai eficientă metodă de substituție.

CONCLUZII

Insuficiența renală toxică reprezintă 15% din totalul insuficiențelor renale ale copilului, iar din totalul intoxicațiilor, nefropatiile toxice apar în mai puțin de 1% din cazuri. Deși este o entitate rar întâlnită în cadrul intoxicațiilor acute la copil, potențialul evolutiv este sever, necesitând tratament precoce mai ales prin tehnici de epurare extrarenală.

Toxic nephropathies in children

Alexandru-Ioan Ulmeanu, Coriolan Emil Ulmeanu

*“Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital, Bucharest
Pediatrics Department, “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy,
Bucharest*

ABSTRACT

Toxic nephropathies in children are rare entities but important to diagnose early due to severe evolution and the need for rapid treatment. In the face of toxic acute renal failure the primary objective is to specify whether the ARF is organic or functional. Although serum creatinine remains the main laboratory test for diagnosis and monitoring toxic acute renal failure, new markers can be used for rapid and early detection of renal injury. In this paper the authors present the renal involvement in acute poisoning in children, classification and etiopathogenesis of toxic nephropathies, and practical approach in assessing nephrotoxicity.

Key words: toxic nephropathy, acute renal failure, nephrotoxicity

Acute toxic nephropathies are clinical entities that are hard to define in the evolution of acute and rapidly progressive kidney injury. Many substances can cause a major alteration of glomerular and tubular function inducing organic or functional acute renal failure (ARF). Rapidly installed toxicity may cause severe evolution of the poisoning, requiring the use of extrarenal epuration methods for the treatment of acute renal failure.

In the face of toxic acute renal failure the primary objective is to specify whether the ARF is organic or functional, the examination of urine is decisive. Renal impairment in acute poisoning includes (1)

1. Toxic functional renal impairment
 - tubular acidosis
 - syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
 - nephrogenic diabetes insipidus
 It will produce a functional renal insufficiency with:
 - Decreased urine output
 - Urinary osmolality increased markedly over 1,200m Osm
 - Increased BUN
 - Increased natriuresis
2. Renal toxicity, can present the 3 classic types of acute renal failure or various combinations of mechanisms. Thus we meet toxic ARF:

- A. Prerenal
- B. Postrenal by:
 - toxic crystalluria
 - acute urinary retention with bladder dysfunction
- C. Intrinsic renal injury by:
 - acute tubular necrosis
 - acute interstitial nephritis
 - acute vasculitis

In those with organic renal failure the urine examination is essential for diagnosis and will show (2):

- Variable urine output from oliguria to anuria
- Lower urinary osmolality 300 mOsm
- BUN greater than 10 times normal

Functional toxic renal dysfunction in Goldfrank's classification 2006 is characterized by impaired renal function while maintaining a normal rate of glomerular filtration. This type of functional renal failure is difficult to diagnose clinically, particularly in pediatrics, it requires multiple and complex laboratory tests to demonstrate the presence of toxic context and isolated:

- Tubular acidosis
- Syndrome of inappropriate secretion of ADH
- Nephrogenic diabetes insipidus

Organic kidney injury represents the true toxic ARF, characterized by reduction in glomerular filtration rate and impaired functionality of the renal tubules.

Toxic nephropathies can be achieved through six types of pathogenic mechanisms (1-3):

1. Direct toxicity
2. Toxicity by hemolysis
3. Toxicity by rhabdomyolysis
4. Toxicity by alterations in renal excretion
5. Toxicity by immunological reactions
6. Toxicity by acute circulatory failure- prerenal type renal failure

1. Many toxic substances produce direct toxicity to the kidney, they can be summarized as:

- Metals: Arsenic, Barium, Boron, Cadmium, Mercury, Lead, Gold
- NSAIDs: salicylates, ibuprofen, acetaminophen, glaphenine
- Antibiotics: cephalosporins, gentamicin, colistin, neomycin, streptomycin, tetracycline
- Anesthetics: methoxyflurane-induces oxalosis
- Ethylene glycol: induces oxalosis
- Carbon tetrachloride: induces oxalosis and hepatic cytolysis

- Paracetamol: toxic nephritis associated with hepatic necrosis
- Iodinated contrast agents: severe nephropathy through direct toxicity

2. Renal toxicity by hemolysis is achieved by precipitation of a small amount of hemoglobin in the renal tubules where it will produce most frequently acute tubular necrosis. There are 2 groups of toxic substances that can produce massive hemolysis:

- a. Agents producing methemoglobinemia: nitrates, nitrites, phenols, aniline, toluene, benzaldehyde, ethylene glycol
- b. Allergic hemolysis by autoantibodies: isoniazid, chlorpromazine, quinidine, penicillin

3. Renal toxicity is frequently diagnosed with rhabdomyolysis in severe poisonings in children, and occurs due to the large amount of myoglobin, that produces important renal toxicity. Rhabdomyolysis occur during poisonings with:

- Opioids, barbiturates, benzodiazepine- prolonged coma can cause compression myolysis
- Tricyclic antidepressants, carbamazepine, phenols, raticides – can induce severe and prolonged seizures
- Major neuroleptics-can induce malignant hyperthermia
- Heroin, cocaine, ecstasy, phenothiazines- can induce direct muscle toxicity

4. Toxic alteration of renal excretion is present mainly in poisonings that alter bladder function, resulting in a postrenal acute renal failure. Poisonings that are frequently associated with this type of kidney failure are:

- Acute poisoning with ethylene glycol by oxalic acid crystalluria
- Acute poisoning with antimetabolic agents by precipitation of uric acid
- Acute poisoning with lithium and bismuth
- Acute poisoning with osmotic diuretics
- Acute poisoning with clozapine: induces nephrogenic diabetes insipidus
- Acute retention of urine can cause anuria in acute poisoning with anticholinergics, antihistamines, tricyclic antidepressants, atropine and scopolamine

5. Toxicity by immunological reactions occur in phenindione and meticillin poisonings

6. Prerenal ARF can be produced especially by drugs affecting vascular resistance. Impaired renal function is induced by systemic vasodilation with vasoplegia and acute dehydration syndrome with an important decrease in renal blood flow. Toxins

that can induce such toxicity are: tricyclic antidepressants, digitalis, colchicine, beta-blockers, barbiturates, carbamates, amanita phalloides

EVALUATION OF NEPHROTOXICITY

The diagnosis of nephrotoxicity is based on two fundamental elements:

- A. clinical examination of the patient
- B. laboratory investigations.

A. The clinical examination requires a very meticulous history taking, highlighting several aspects:

- Age, weight
- Eating habits and nature of food consumed
- Past medical history
- Treatments performed, medication name, dosage, duration and route of administration, drug combination
- Toxic exposure
- Radiological investigations performed and their tolerance
- Presence of allergic phenomena, and recent immunizations
- Use of drugs or substances of abuse
- Clinical manifestations and their onset
- History of edema or hypotension

Physical examination of the patient should be done systematically, with special attention for the genitourinary system.

B. Laboratory tests:

Systematically repeated urinalysis, spot urine and 24-hour urine, is the easiest to perform and may reveal the first signs of nephrotoxicity. The presence of significant proteinuria is an important marker of developing nephrotoxicity, especially if a poisoning with a nephrotoxic agent is suspected.

Acute renal failure can be defined as a rapid deterioration of renal function, with or without oliguria (less 1ml/kg/h). Serum creatinine remains the test of choice for ARF monitoring, according to RIFLE criteria doubling of creatinine signals kidney injury and three time increase of its values signals the development of acute renal failure. (4)

Estimation of glomerular filtration rate (GFR) by serum creatinine level is not very useful because although in acute renal failure GFR is greatly reduced creatinine did not have enough time to accumulate and truly reflect renal function, serum creatinine, however, can be used to follow the evolution of ARF. (6).

Urinalysis should follow: density, urinary Na, osmolality, urinary creatinine, proteinuria, hematuria, presence of casts, and urine culture

Besides this, systematic monitoring of electrolytes especially serum potassium, the acid-base balance, serum calcium and phosphate levels is recommended.

Useful imaging tests are:

- a. Renal ultrasound: evaluation of size, structure, signs of obstruction, renal blood flow assessment
- b. Chest X-ray: evaluation of cardiomegaly, pulmonary edema
- c. ECG:
 - Signs of left ventricular hypertrophy
 - Signs of hyperkalemia
 - Signs of hypocalcemia
- d. Echocardiography

Novel biomarkers

It was found, however, that toxic renal injury can be neither foreseen nor properly measured by serum creatinine (5)

In various studies the most promising markers for early detection of kidney injury, quantification of the severity of renal impairment and monitoring the response of therapy were found to be:

- Cystatin C
- Lipocalin (pNGAL)
- KIM1 (kidney injury molecule 1)
- Urinary Interleukin 18

Cystatin C

Produced in all nucleated cells relatively constant, less influenced by changes in diet and muscle mass. Filtered without reabsorption in the kidney but metabolised at tubular level. Cystatin C levels correlate more closely with GFR than creatinine. Cystatin levels begin to rise at GFR = 90ml/min compared with GFR = 70ml/min creatinine

There are data suggesting that cystatin evaluation would present many advantages especially in populations with low production of creatinine (children, elderly, patients with hepatic cirrhosis) (7,8,9)

Lipocalin (pNGAL)

Protein produced by the kidneys with a role in inhibition of local apoptosis and stimulation of tubular cell proliferation. Increases significantly in patients with early renal failure in acute tubular necrosis (10, 11, 14)

KIM1 (kidney injury molecule 1)

Is a transmembrane glycoprotein produced in the proximal convoluted tubule.

Has rapid growth and is found at high levels in patients with renal failure with acute tubular necrosis, has high specificity and high sensitivity. Can be detected in urine by enzyme immunoassay tests (12)

Urinary interleukin 18

Is detected early in patients with acute tubular necrosis (13)

Serum creatinine remains the test of choice for the diagnosis of acute renal failure. In practice determining biomarkers is limited especially by the high cost of reagents. Important prospective clinical trials are needed to determine the optimal moment for determining these markers and to show whether early detection improves prognosis for these patients (5)

Practical approach to acute toxic ARF consists of:

1. Rapid and accurate differentiation of organic or functional nature of the ARF. Urinalysis can offer a rapid evaluation.

2. Emergency treatment of acute circulatory failure with efficient vascular filling and vasoactive agents
3. Treatment of hyperkalaemia
4. If ARF is present, determination of the patient needs for extrarenal epuration therapy and determination of the most effective method for renal substitution

CONCLUSIONS

Toxic renal failure represents 15% of all cases of renal failure in children and for acute poisonings, toxic nephropathies occur in less than 1% of the cases. Although acute renal failure is a rare entity in acute poisoning in children, the evolution can be severe and usually requires early treatment, especially renal replacement therapy.

REFERENCES

1. Feinfeld D., Anthony V. – Renal principles in Goldfrank's Toxicology Emergencies a 8-a ed -Mc Graw- Hill, Med Publish Div 2006; 27:427-436
2. Bismuth C., Baud F., Conso F., Dally S., Fréjaville JP., Garnier R., Jaeger A. – Toxicologie Clinique (Clinical Toxicology) Paris: Flammarion Médecine-Sciences, (2000)
3. Tarloff J., Lash L. – Toxicology of the Kidney 3rd edition, CRC Press 2005
4. Bellomo R., et al – Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group Crit Care 8(4):R204-12, 2004
5. W. Stephen Waring, Alasdair Moonie – Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury, *Clinical Toxicology* Oct 2011, Vol. 49, No. 8, Pages 720-728)
6. Geary & Schaefer – Comprehensive Pediatric Nephrology, 1st ed. 2008 Mosby
7. Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D., et al. – Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65:1416.
8. Groesbeck D., Köttgen A., Parekh R., et al. – Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1777
9. Macdonald J., Marcora S., Jibani M., et al. – GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:712
10. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., et al. – Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365:1231
11. Zappitelli M., Washburn K.K., Arkan A.A., et al. – Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11:R84
12. Bonventre J. – Kidney injury molecule-1: a urinary biomarker and much more. *Neph Dial Trans* 2009, 24:3265-3268
13. Zhou H., Hewitt S.M., Yuen P.S., Star RA. – Acute Kidney Injury Biomarkers - Needs, Present Status, and Future Promise. *Nephrol Self Assess Program* 2006; 5:63
14. Di Grande A., Giuffrida C., Carpinteri G., Narbone G., Pirrone G., Di Mauro A., Calandra S., Noto P., Le Moli C., Alongi B., Nigro F. – Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the emergency department. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2009, 13:197-200