

ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN AND ADOLESCENT POISONING – PREVALENCE, ETIOLOGY AND RISK FACTORS

Alexandru-Ioan Ulmeanu¹, Aurel Bizo², Coriolan Ulmeanu¹

¹“Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital, Bucharest

²Emergency Children’s Hospital, Cluj-Napoca

ABSTRACT

Objectives. The incidence and prevalence of renal disease in actual children poisoning is not fully known because renal structural and functional changes caused by nephrotoxins are nonspecific and toxic etiology is often overshadowed. This study aims to assess the prevalence of toxic nephropathies in a pediatric population, the etiology, clinical and laboratory aspects, prognostic factors, frequency of use of extra renal purification techniques and their impact on survival.

Materials and methods. We conducted an observational, retrospective, multicentric study, over a period of 10 years, between 2003 and 2012, on 82 patients aged 0-18 years from two pediatric poison centers: the department of Toxicology SCUC “Grigore Alexandrescu” Bucharest and the Department of Pediatric Nephrology and Toxicology at the Emergency Clinical Hospital for Children in Cluj-Napoca. In the study group were included patients with acute intoxication who presented acute kidney injury defined by the AKIN criteria.

Results. The etiology of poisoning that have associated acute kidney injury is dominated by drugs – 36.6%, followed by mushrooms – 24.4%, insecticides – 18.3% and alcohols – 11%. In smaller percentages we noted poisonings with caustic substances, hydrocarbons, nitrites and lead. Looking in detail we can observe that for the etiology of drug poisonings multidrug intoxications prevailed followed by poisonings with antibiotics most commonly gentamicin. In the case of multi drug poisonings the substances most frequently involved were: combination of Paracetamol, NSAIDs and Metamizol. In mushroom poisonings, in most cases were involved mushrooms with long incubation period probably Amanita Phalloides. For the Insecticide poisonings the etiology was represented mainly by organophosphorus and carbamate insecticides. The etiology of alcohol poisoning most commonly included cases of ethylenglycol. On the group of 82 cases studied, 26 deaths were recorded, mortality was 32%. We observed that oliguria, anuria, edema, hemorrhagic manifestations, polypnea, signs of shock, coma, and hepatic hepatocytolysis were risk factors for death in our study. The methods of extrarenal purification or renal replacement treatment were carried out in 41% of cases. They were not protective factors in the study group.

Conclusions. Acute poisoning cases in children show a significant increase in recent years in our country. The cases of toxic acute renal injury often have severe prognosis. Associated risk factors should be identified and diagnosed quickly to establish a prioritized early and effective treatment.

Keywords: toxic nephropathy, acute kidney injury, nephrotoxicity

INTRODUCTION

Acute poisoning in children is a major public health issue because poisoning represents about 10% of the accidents of every day life. The incidence and prevalence of renal disease in actual children poisoning is not fully known because renal structural and functional changes caused by nephrotoxins are nonspecific and toxic etiology is often overshadowed. As in adults, the combination of

acute kidney injury (AKI) in pediatric pathology increase mortality, length of hospitalization and worsens the long term prognosis. Renal impairment in severe acute poisoning in children most frequently causes acute kidney injury. Prospective studies in the literature report an incidence of acute kidney injury in intensive care units from 2.5% to 4.5% (1). In hospitalized patients the main causes are: hemolytic uremic syndrome, ischemia, sepsis and pharmacological agents (2). In this study, we

Corresponding author:

Alexandru-Ioan Ulmeanu, “Grigore Alexandrescu” Emergency Children’s Hospital, 30-32 Iancu de Hunedoara Blvd., Bucharest

aimed to evaluate the prevalence, causes and prognostic factors of acute poisonings complicated with AKI.

MATERIALS AND METHODS

We conducted an observational, retrospective, multicentric study, over a period of 10 years, between 2003 and 2012, on 82 patients aged 0-18 years that had been diagnosed and treated during the period in two pediatric poison centers: in the department of Toxicology SCUC „Grigore Alexandrescu” Bucharest and in the Department of Pediatric Nephrology and Toxicology at the Emergency Clinical Hospital for Children in Cluj-Napoca. In the study group were included patients with acute intoxication who presented acute kidney injury defined by the AKIN criteria (3). We used these criteria because in the study we could not assess properly retrospectively the creatinine clearance (4). We followed: distribution by age, sex and origin, etiology, intent, clinical and laboratory aspects, prognostic factors, length of stay and survival, frequency of use of extrarenal epuration techniques and their impact on survival.

RESULTS AND DISCUSSION

a. Epidemiology of toxic nephropathies

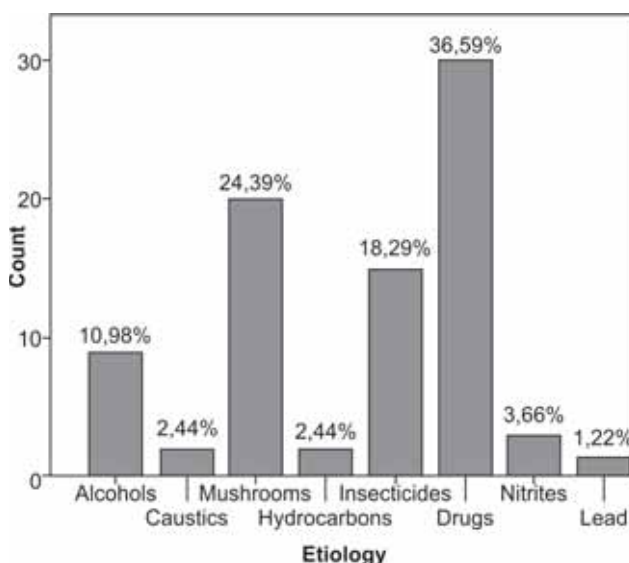
In the time period studied there were hospitalized and treated in the toxicology department of SCUC „Grigore Alexandrescu a number of 6556 poisonings, with an average of 650 poisonings per year, and in the Department of Nephrology - Toxicology of Cluj in the last 10 years a number of 1800 poisonings were reported. In both poison centers we observed an 15% increase in the number of cases. We noted that toxic renal injury was present in 82 cases, its prevalence was approximately 1%. AKIN criteria include three stages of acute kidney injury corresponding to the three letters RIFLE acronym namely RISK = 1 INJURY = 2 FAILURE = 3 In the analyzed group we observed a much higher frequency of stages 3 and 2 of AKI in a cumulative percentage of 85% Stage 3 was found in 51% of cases and stage 2 in 34% of cases. Stage 1 was present only in 15% of cases.

Mean age of patients in the study group was 8.5 years. Analyzing the distribution of patients by age and gender we observed two peaks of incidence: between 1-4 years 25.6% in which both sexes are equally represented, this is the age group where unintentional acute poisonings are more frequent

and the second peak of incidence, 24.4% between 15-18 years with a greater predominance of females, which are mostly cases of suicide attempts. The lowest age recorded was 1 month in an infant with severe nitrite poisoning. In the study group the majority of cases were unintentional poisonings from the 82 cases 81.7% were home accidents. This can be explained by the large number of mushroom and insecticide poisonings observed in the study group.

b. Etiology of toxic nephropathies

The etiology of poisoning that have associated acute kidney injury is dominated by drugs – 36.6%, followed by mushrooms – 24.4%, insecticides – 18.3% and alcohols-11%. In smaller percentages we noted poisonings with caustic substances, hydrocarbons, nitrites and lead.



GRAPHIC 1. Etiology of toxic nephropathies

Looking in detail we can observe that for the etiology of drug poisonings multidrug intoxications prevailed with 13 cases followed by poisonings with antibiotics most commonly gentamicin with 6 cases, and vitamin D intoxication and anesthetic substances 3 cases, and carbamazepine, paracetamol, opioids, digoxin, chemotherapeutic substances one case only.

During treatment with aminoglycosides acute kidney injury with acute tubular necrosis (ATN) may occur at any dose. The incidence of renal dysfunction varies between 5-20%. Usually it is an oliguric renal failure with decreased GFR and increased creatinine and urea. ATN occurs more frequently after 7-10 days from the beginning of therapy (5)(6).

In the case of multidrug poisonings the substances most frequently involved were: combination of Paracetamol, NSAIDs and Metamizol, followed by

combinations that included substances like: metformin, colchicine, cardiotropic drugs like calcium channel blockers, digoxin and ACE inhibitors, opioids and barbiturates. NSAID inhibit the production of prostaglandins, thus the effect of catecholamine and angiotensin will not be counteracted, resulting in vasoconstriction and decrease in renal blood flow with the development of ischemia and acute tubular necrosis. Renal injury may be caused by dehydration, hypovolemia, or concurrent use of diuretics (7).

In mushroom poisonings, in most cases (17 cases) were involved mushrooms with long incubation period probably *Amanita Phalloides*, poisonings that usually have associated renal injury and fulminant hepatic failure. The phalloid syndrome is characterized by long incubation over 6 hours and for the practitioner this implies emergency hospitalization for all patients who have symptoms after this time (8).

Insecticide poisonings included 15 cases and the etiology was represented mainly by organophosphorus insecticides, Diazinon type, carbamate insecticides Furadant type and less frequently organochlorine insecticides and aluminum phosphate.

The etiology of alcohol poisoning most commonly included 7 cases of ethylene glycol poisoning followed by methyl alcohol with 2 cases and by polyethylene glycol with 1 case. The lethal dose in fatal ethylene glycol poisoning can be appreciated between 1-1.5 ml/kg. The kidney is the target organ most frequently affected by ethylene glycol poisoning. The oxalate, metabolite of glycolic acid forms precipitates and oxalate crystals in the presence of calcium. Oxalate crystals are observed in the renal tubules and can lead to lesions of interstitial nephritis, focal hemorrhagic necrosis, and acute tubular necrosis especially in the proximal tubule (9,10).

Looking at the severity of renal disease we found that mushroom poisonings were most severe, they were associated with AKI stage 3 in 75% of cases, compared to 15% for stage 1, and 10% for stage 2. In stage 3 poisoning with pharmaceutical substances was present in 50% of cases, stage 2 in 33.3% of cases and stage 1 in 16.7%.

c. Clinical and laboratory modifications

Urine output changes begin to occur long with progression of renal injury, oliguria and anuria being more frequent in stage 3 of the AKI compared to stages 1 and 2. In stages 1 and 2 urine output is preserved in a significant proportion of cases. Also we can notice that the urine output is preserved

also in a percentage of 16.7% of cases with stage 3 AKI. Oedema is present mainly in stage 3 of AKI and hypertension is more common in stage 3 compared to stage 2 and 1. Also in stage 2 we notice the presence of a significant number of cases with hemorrhagic manifestations, probably explained by the presence of the hepato renal syndrome associated with severe mushroom poisonings. Hepatocytolysis was present in 45 cases, most commonly in the stage 3 AKI – 60% of cases, liver failure defined as prothrombin activity below 50% was seen in 26 cases, more frequently in the stage 3 AKI – 70% of the cases. Among the electrolyte disturbances, hyperkalemia and hyponatremia were present more frequently in stage 3 of AKI and the frequency of acidosis increased with the severity of AKI

d. Estimating the risk of death

On the group of 82 cases studied, 26 deaths were recorded, mortality was 32%. The average length of hospitalization was 10.48 ± 8.1 days well above the average hospitalization time in children's poisoning. The time to onset of AKI was 2.5 ± 2.7 days.

TABLE 1. Estimating risk of death

	Deaths	OR	95% Confidence Interval		p-val
Hypertension	7 (35%)	1.21	0.420	3.538	> 0.05
Oliguria	20 (58.8%)	10	3.347	29.880	< 0.05
Anuria	7 (63.6%)	4.789	1.259	18.220	< 0.05
Normal diuresis	4 (10.3%)	0.109	0.033	0.360	> 0.05
Hemorrhage	9 (90%)	29.118	3.438	246.588	< 0.05
Tachypnea	18 (62.1%)	9.205	3.182	26.625	< 0.05
Edema	16 (76.2%)	16.320	4.859	54.814	< 0.05
Shock	(88.9%)	24.444	2.859	208.994	< 0.05
Vomiting	25 (35.2%)	5.435	0.657	44.941	> 0.05
Seizures	9 (50%)	2.765	0.941	8.122	> 0.05
Hepatocytolysis	23 (51.1%)	11.848	3.174	44.231	< 0.05
Coma	23 (50%)	11.000	2.951	40.999	< 0.05
Hepatic failure	16 (61.5%)	7.360	2.589	20.926	< 0.05

We observed that oliguria, anuria, edema, hemorrhagic manifestations, tachypnea, signs of shock, coma, and hepatic hepatocytolysis were risk factors for death in our study. Of these, the most important was represented by the presence of hemorrhagic manifestations that increased the risk of death by about 7.5 times and the presence of signs of shock that increased the risk of death by 6.7 times. Also from the 26 observed deaths 69.2% occurred in stage 3 of AKI, their risk of dying was 1.4 times

higher. Severe metabolic acidosis was present in 94% of cases, the risk of the death of these patients was 14 times higher.

The etiology of death was mainly represented by mushroom poisonings in 30.8% of cases, followed by poisonings with drugs in 23.1% of cases, alcohol in 15.4% of cases, insecticides in 11.5% of cases and in a smaller percentage hydrocarbons, caustics and nitrite poisoning. We determined by logistic regression the factors with significant impact on the prognosis, they were antidote administration, hemoperfusion, mushroom poisoning and insecticide poisoning.

Out of 82 analyzed poisonings antidote treatment was applied in 23 cases representing 31.7% of the total, we found that from the 26 deaths in the group that received antidote only 4 patients died antidote compared to the 22 patients who did not receive the antidote. The risk of death of those who do not get the antidote is 2.1 times higher than of those who receive the antidote.

The methods of extrarenal epuration or renal replacement treatment were carried out in 41% of cases. They were not protective factors in the study group. 26 patients (31.7%) received hemodialysis

and 8 patients (9.8%) received hemoperfusion. Of the 26 patients that received hemodialysis 8 died compared to 18 who did not receive hemodialysis. Hemodialysis was performed in 7 cases of poisoning with ethylene glycol, 8 cases of mushroom poisoning, 8 cases of drug poisoning and in 2 cases of insecticide poisoning.

CONCLUSIONS

Acute poisoning cases in children show a significant increase in recent years in our country (11). Prevalence of toxic renal injury in children is 1% but prognosis in these cases is of ten severe, mortality is 32%. The cases of toxic acute renal injury and associated risk factors should be identified and diagnosed quickly to establish a prioritized early and effective treatment. AKI is frequently underestimated and underdiagnosed in children. The pRIFLE diagnostic criteria must be used when evaluating a severe poisoning in children. Judicious use of nephrotoxic drugs with proper hydration is the most important measure for preventing the onset of toxic renal injury during hospitalization.

REFERENCES

1. **Rajit K. Basu.** Prasad Devarajan; Hector Wong; Derek S. Wheeler. An update and review of acute kidney injury in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2011 Vol. 12, No. 3
2. **Hui-Stickle S., Brewer E.D., Goldstein S.L.** Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; Vol. 45, No.1
3. **Foundation NK.** K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 39: p. s1.
4. **Inker L., Perrone R.** Assessment of kidney function: Serum creatinine; BUN; and GFR. UpToDate. 2013.
5. **Decker B., Molitoris B.** Pathogenesis and prevention of aminoglycoside nephrotoxicity and ototoxicity. In Palevsky P., Berns J, editors. UpToDate 2012
6. **Appel G.** Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med.* 1990 Mar; p. 16S-42S.
7. **Donovan W.** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In Shannon M., Borron S., Burns M., editors. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 4th ed.: Saunders; 2007. p. 865-874
8. **French L., Hendrickson R., B.Z.H.** Amanita phalloides poisoning. *Clin Toxicol.* 2011; 49: p. 128
9. **Barceloux D., Krenzelok E., Olson K., Watson W.** American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999; 37: p. 537-560.
10. **Brent J.** Current management of ethylene glycol poisoning. **Drugs.** 2001 ;61: p. 979-988.
11. **Ulmeanu C., Nitescu V., Bizo A., Gafencu M., Iordache C., Jitareanu C.** Epidemiologia intoxicațiilor la copil- studiu multicentric pe 5 ani. *Congresul Național de Pediatrie;* 2011; București.

NEFROPATIILE TOXICE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE LA COPIL ȘI ADOLESCENT – PREVALENȚĂ, CAUZE ȘI FACTORI DE RISC

Alexandru-Ioan Ulmeanu¹, Aurel Bizo², Coriolan Ulmeanu¹

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

²Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca

REZUMAT

Obiective. Incidența și prevalența reală a afectării renale în cadrul intoxicațiilor copilului nu este pe deplin cunoscută, modificările funcționale și structurale renale cauzate de nefrotoxine sunt nespecifice și de multe ori etiologia toxică este trecută în plan secund. Studiul de față își propune evaluarea prevalenței nefropatiilor toxice la copiii spitalizați pentru intoxicații acute, etiologia, aspectele clinice și paraclinice, factorii de prognostic pozitiv sau negativ, frecvența folosirii tehnicilor de epurare extrarenală și impactul acestora asupra supraviețuirii.

Material și metodă. Am realizat un studiu observațional, retrospectiv, bicentric pe o perioadă de 10 ani, pe un lot ce a cuprins 82 de pacienți între 0-18 ani din două centre antitoxice pediatrie: în cadrul secției de Toxicologie a SCUC „Grigore Alexandrescu“, București și în cadrul secției de Nefrologie și Toxicologie Pediatrică din cadrul Spitalului Clinic de Urgență de Copii din Cluj-Napoca. În lotul de studiu au fost incluși pacienți cu intoxicație acută ce au prezentat în evoluție injurie renală acută definită după criteriile AKIN.

Rezultate. Prevalența injuriei renale acute toxice a fost de 1%. Etiologia acesteia este dominată de medicamente – 36,6% urmate de ciuperci – 24,4%, insecticide – 18,3% și alcoolii cu 11%. În procente mult mai mici au fost implicate substanțele caustice, hidrocarburile, substanțele methemoglobinizante și plumbul. În grupul intoxicațiilor medicamentoase au predominat intoxicațiile plurimedicaționale, urmate de intoxicațiile cu antibiotice, cel mai frecvent fiind implicată gentamicina. În cazul intoxicațiilor plurimedicaționale substanțele cel mai frecvent implicate au fost: combinații de AINS cu Paracetamol și Metamizol. În cadrul intoxicațiilor cu ciuperci în majoritatea cazurilor au fost implicate ciupercile cu durată de incubație lungă, cel mai probabil Amanita Phalloides. Etiologia intoxicațiilor cu alcoolii a cuprins cel mai frecvent etilenglicolul. În intoxicațiile cu insecticide etiologia a fost reprezentată mai ales de către insecticidele organofosforice și carbamate. Pe lotul studiat de 82 de cazuri, s-au înregistrat 26 de decese, mortalitatea a fost de 32%. Au reprezentat factori de risc pentru deces următorii: oliguria, anuria, edemele, manifestările hemoragice, polipneea, semnele de șoc, coma, hepatocitoliza și insuficiența hepatică. Metodele de epurare extrarenală sau substituție renală au fost aplicate în 41% din cazuri. Ele nu au reprezentat factori de protecție pe lotul studiat.

Concluzii. Intoxicațiile acute la copil înregistrează o creștere importantă în ultimii ani în toată țara. Cazurile cu injurie renală acută toxică au un prognostic de multe ori rezervat, astfel că acestea, precum și factorii de risc asociați trebuie identificați și diagnosticați rapid în vederea instituirii unui tratament ierarhizat precoce și eficient.

Cuvinte cheie: nefropatie toxică, injurie renală acută, nefrotoxicitate

INTRODUCERE

Intoxicațiile acute ale copilului reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, ele reprezentând circa 10% dintre accidentele vieții curente. Incidența și prevalența reală a afectării renale în cadrul intoxicațiilor copilului nu este pe deplin cunoscută, modificările funcționale și structurale

renale cauzate de nefrotoxine sunt nespecifice și de multe ori etiologia toxică este trecută în plan secund. La fel ca la adult, asocierea injuriei renale acute (IRA) în patologia pediatrică crește mortalitatea, durata spitalizării și agravează prognosticul pe termen lung. Afectarea renală în cadrul intoxicațiilor acute grave la copil determină cel mai frec-

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

vent injurie renală acută. Studii prospective din literatură raportează incidențe ale injuriei renale acute în terapia intensivă între 2,5% și 4,5% (1). La pacienții spitalizați cauzele principale sunt reprezentate de: sindromul hemolitic uremic, ischemia, sepsisul și agenții farmacologici (2). În studiul de față, ne-am propus să evaluăm prevalența, cauzele și factorii de prognostic nefavorabil în intoxicațiile acute ce asociază afectare renală în evoluție.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu observațional, retrospectiv, bicentric pe o perioadă de 10 ani, între 2003 și 2012, pe un lot de ce a cuprins 82 de pacienți cu vârste cuprinse între 0-18 ani; aceștia au fost diagnosticați și tratați în perioada 2003-2012 în două centre antitoxice pediatrie: în cadrul secției de Toxicologie a SCUC „Grigore Alexandrescu“, București și în cadrul secției de Nefrologie și Toxicologie Pediatrică din cadrul Spitalului Clinic de Urgență de Copii din Cluj-Napoca. În lotul de studiu au fost incluși pacienți cu intoxicație acută ce au prezentat în evoluție injurie renală acută definită după criteriile AKIN (3). Am folosit aceste criterii deoarece clasificarea pRIFLE utilizează clearance-ul la creatinină pentru definirea injuriei renale acute, în studiul efectuat nu am putut estima retrospectiv clearance-ul la creatinină (4). Am urmărit: repartitia pe vârste, sex și mediu de proveniență, etiologia, intenția, aspectele clinice și paraclinice, factorii de prognostic pozitiv sau negativ, durata spitalizării și a supraviețuirii, frecvența folosirii tehnicilor de epurare extrarenală și impactul acestora asupra supraviețuirii.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

a. Epidemiologia nefropatiilor toxice

În perioada de timp studiată au fost internate și tratate în cadrul secției de toxicologie a SCUC „Grigore Alexandrescu“ un număr de 6.556 de intoxicații, o medie de 650 de intoxicații pe an, iar în cadrul secției de Nefrologie-Toxicologie din Cluj-Napoca în ultimii ani s-au înregistrat un număr de 1.800 de intoxicații. În ambele centre antitoxice am constatat o creștere cu aproximativ 15% a numărului de cazuri. Din totalul de intoxicații înregistrate am constatat că injuria renală toxică a fost prezentă în 82 de cazuri, prevalența acesteia fiind de aproximativ 1%. Criteriile AKIN cuprind trei stadii ale injuriei renale acute ce corespund în ordine celor trei litere din acronimul RIFLE, și anume: 1 = RISK, 2 = INJURY, 3 = FAILURE. Pe lotul analizat am constatat

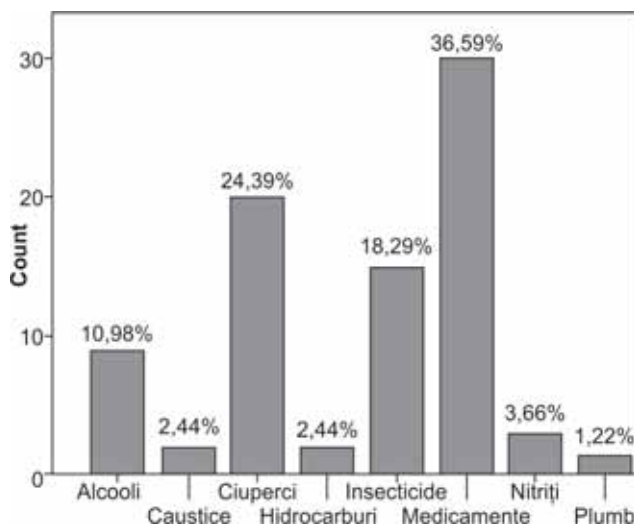
o frecvență mult mai mare a injuriei renale stadiile 3 și 2 într-un procent cumulativ de 85%, stadiul 3 în 51% dintre cazuri și stadiul 2 în 34% dintre cazuri. Stadiul 1 a fost prezent doar în 15% dintre cazuri.

Vârsta medie a pacienților în lotul studiat este de 8,5 ani. Analizând distribuția pacienților pe grupe de vârstă și sexe am observat în lotul nostru două vârfuluri de incidență: între 1-4 ani cu 25,6%, intoxicații acute accidentale în care ambele sexe sunt egal reprezentate, și al doilea vârf de incidență, 24,4%, între 15-18 ani cu o predominanță mai mare a sexului feminin, acestea fiind cazurile cu tentative de suicid și parasuicid. Vârsta cea mai mică înregistrată a fost în cazul unui sugar de o lună cu intoxicație severă cu nitriți.

În lotul studiat majoritatea intoxicațiilor au fost accidentale, din 82 de cazuri un procent de 81,7% au reprezentat accidente produse la domiciliu. Acest lucru poate fi explicat prin numărul mare de cazuri de intoxicații cu ciuperci și insecticide pe lotul studiat, intoxicații ce sunt mai frecvent intoxicații acute accidentale.

b. Etiologia nefropatiilor toxice

Etiologia intoxicațiilor ce au asociat injurie renală acută este dominată de medicamente – 36,6%, urmate de ciuperci – 24,4%, insecticide – 18,3% și alcoolii cu 11%. În procente mult mai mici au fost implicate substanțele caustice, hidrocarburile, substanțele methemoglobinizante și plumbul.



GRAFICUL 1. Etiologia nefropatiilor toxice

Analizând în detaliu etiologia, putem observa că în grupul intoxicațiilor medicamentoase au predominat intoxicațiile plurimedimentoase cu 13 cazuri, urmate de intoxicațiile cu antibiotice, cel mai frecvent fiind implicată gentamicina cu 6 cazuri, apoi intoxicațiile cu vitamina D și substanțele anes-

tezice cu 3 cazuri, iar apoi carbamazepină, paracetamol, opioide, digoxin, substanțe chimioterapice, cu câte un singur caz.

În timpul tratamentului cu aminoglicozide independent de doză, poate apărea injuria renală acută prin necroză tubulară acută (NTA). Incidența disfuncției renale variază între 5-20%. De obicei este vorba de o insuficiență renală non-oligurică, cu scăderea RFG și creșterea creatininei și a ureei. NTA apare mai frecvent după 7-10 zile de la începerea terapiei. (5,6)

În cazul intoxicațiilor plurimedamentoase, substanțele cel mai frecvent implicate au fost: combinații de AINS cu Paracetamol și Metamizol, urmate de combinații ce au inclus substanțe ca: metformin, colchicină, medicamente cardioprotecive de tip calciu blocante, digoxin și inhibitori ai enzimei de conversie, opiacee și barbiturice. AINS inhibă producția prostaglandinelor vasodilatatoare, astfel că efectul catecolaminelor și al angiotensinei nu va mai fi contracarat, iar vasoconstricția va avea ca rezultat scăderea fluxului sanguin renal cu apariția ischemiei și a necrozei tubulare acute. Injuria renală poate fi favorizată de deshidratare, hipovolemie sau ingestia concomitentă a diureticelor (7).

În cadrul intoxicațiilor cu ciuperci, în majoritatea cazurilor (17 cazuri) au fost implicate ciupercile cu durată de incubație lungă, cel mai probabil Amanita Phalloides, intoxicații ce au asociat de obicei, pe lângă injuria renală, și insuficiență hepatică severă. Sindromul phaloidian se caracterizează prin incubația lungă de peste 6 ore, care pentru practicianul implică internarea de urgență și obligatorie a tuturor pacienților care prezintă simptomatologie după acest interval (8).

Intoxicațiile cu insecticide au cuprins 15 cazuri; etiologia a fost reprezentată mai ales de către insecticidele organofosforice de tip Diazinon, insecticidele carbamate de tip Furadan și mai puțin insecticidele organoclorurate și fosfura de aluminiu.

Etiologia intoxicațiilor cu alcoolii a cuprins cel mai frecvent etilenglicolul, cu 7 cazuri, urmate de alcoolul metilic 2 cazuri și 1 caz de intoxicație cu polietilenglicol. Doza limită mortală în cadrul intoxicației cu etilenglicol poate fi apreciată între 1-1,5 ml/kg corp. Rinichiul este organul țintă cel mai afectat după intoxicația cu etilenglicol. Oxalatul, metabolit al acidului glicolic, formează precipitate în prezența calciului și cristale de oxalat. La nivel renal se observă depunerea cristalelor de oxalat la nivel tubular, în special în tubul proximal, cu apariția leziunilor de nefrită interstițială, necroză hemoragică focală și necroză tubulară acută (9,10).

Analizând severitatea afectării renale, am constatat că intoxicațiile cu ciuperci au fost cele mai severe, ele asociind IRA stadiul 3 în 75% din cazuri, față de 15% stadiul 1 sau 10% stadiul 2. În cadrul intoxicațiilor cu medicamente, stadiul 3 a fost întâlnit în 50% din cazuri, stadiul 2 în 33,3% din cazuri, iar stadiul 1 în 16,7%.

c. Manifestări clinice și modificări paraclinice asociate

Modificările diurezei încep să apară odată cu progresia injuriei renale, oliguria și anuria fiind mult mai frecvente în stadiul 3 al IRA față de stadiile 1 și 2. În stadiile 1 și 2 diureza este păstrată într-o proporție importantă de cazuri. Totodată, putem constata că există un procent de 16,7% din cazurile cu IRA stadiul 3 ce au diureză păstrată. Edeemele sunt prezente mai ales în IRA stadiul 3, iar HTA este mai frecventă în IRA stadiul 3 față de stadiile 2 și 1. Tot în stadiul 2 constatăm prezența unui număr important de cazuri cu manifestări hemoragice, explicate probabil prin prezența sindromului hepato-renal asociat afectărilor severe în intoxicațiile cu ciuperci.

Hepatocitoliza a fost prezentă în 45 de cazuri, mai frecvent în IRA stadiul 3-60% dintre cazuri; insuficiența hepatică definită ca scăderi ale activității protrombinice sub 50% a fost întâlnită în 26 de cazuri, mult mai frecvent în IRA stadiul 3-70% din cazuri. Dintre tulburările hidroelectrolitice, hiperpotasemia și hiponatremia au fost prezente cu frecvență mai crescută în stadiul 3 al IRA, iar frecvența acidozei crește cu gradul IRA.

d. Estimarea riscului de deces

Pe lotul studiat de 82 de cazuri, s-au înregistrat 26 de decese, mortalitatea a fost de 32%. Durata medie a spitalizării a fost de $10,48 \pm 8,1$ zile cu mult peste timpul mediu de spitalizare din intoxicațiile copilului. Timpul până la instalarea IRA a fost de $2,5 \text{ zile} \pm 2,7 \text{ zile}$.

Au reprezentat factori de risc pentru deces în lotul nostru următorii: oliguria, anuria, edemele, manifestările hemoragice, polipneea, semnele de șoc, coma, hepatocitoliza și insuficiența hepatică. Dintre aceștia cel mai mare impact l-a avut prezența manifestărilor hemoragice ce a crescut riscul de deces de aproximativ 7,5 ori și prezența semnelor de șoc ce au crescut riscul de deces de 6,7 ori. Totodată, din cele 26 de decese observate, 69,2% au avut loc la pacienți aflați în stadiul 3 al IRA, riscul acestora de a deceda fiind de 1,4 ori mai mare. Acidoza metabolică severă a fost prezentă în 94% dintre cazuri, riscul de deces al acestor pacienți fiind de 14 ori mai mare decât a acelorora ce nu au asociat acidoză severă.

TABELUL 1. Estimarea riscului de deces în funcție de simptomatologie

	Decese	OR	95% Confidence Interval		p-val
HTA	7 (35%)	1,21	0.420	3.538	> 0,05
Oliguria	20 (58,8%)	10	3.347	29.880	< 0,05
Anuria	7 (63,6%)	4.789	1.259	18.220	< 0,05
Diureza norm.	4 (10,3%)	0.109	0.033	0.360	> 0,05
Hemoragie	9 (90%)	29.118	3.438	246.588	< 0,05
Polipnee	18 (62,1%)	9.205	3.182	26.625	< 0,05
Edeme	16 (76,2%)	16.320	4.859	54.814	< 0,05
Șoc	(88,9%)	24.444	2.859	208.994	< 0,05
Vărsături	25 (35,2%)	5.435	0.657	44.941	> 0,05
Convulsii	9 (50%)	2.765	0.941	8.122	> 0,05
Hepatocitoliza	23 (51,1%)	11.848	3.174	44.231	< 0,05
Coma	23 (50%)	11.000	2.951	40.999	< 0,05
Insuf. hepatică	16 (61,5%)	7.360	2.589	20.926	< 0,05

Etiologia deceselor a fost reprezentată în principal de intoxicațiile cu ciuperci în 30,8% din cazuri, urmată de intoxicațiile cu medicamente în 23,1% dintre cazuri, alcoolii în 15,4% dintre cazuri, insecticide în 11,5% dintre cazuri și în procente mai mici hidrocarburile, causticele și intoxicația cu nitriți.

Am determinat prin regresie logistică factorii cu impact semnificativ asupra stării finale; aceștia au fost: administrarea antidotului, administrarea hemoperfuziei, intoxicația cu ciuperci și intoxicația cu insecticide.

Din 82 de intoxicații analizate 23 au beneficiat de tratament antidotic reprezentând 31,7% din total, am constatat că din cele 26 de decese înregistrate, din cei ce au primit antidot au decedat numai 4 pacienți față de 22 de pacienți ce nu au primit

antidot. Riscul de deces al celor ce nu primesc antidot este de 2,1 ori mai mare decât a celor ce primesc antidot.

Metodele de epurare extrarenală sau substituție renală au fost aplicate în 41% dintre cazuri. Ele nu au reprezentat factori de protecție pe lotul studiat. 26 de pacienți (31,7%) au beneficiat de hemodializă și 8 pacienți de hemoperfuzie (9,8%). Din cei 26 de pacienți ce au efectuat hemodializă, 8 au decedat, spre deosebire de 18 din cei ce nu au efectuat hemodializă. Hemodializa s-a efectuat în 7 cazuri de intoxicații cu etilenglicol, 8 cazuri de intoxicații cu ciuperci, 8 cazuri de intoxicații cu medicamente și în 2 cazuri de intoxicații cu insecticide.

CONCLUZII

Intoxicațiile acute la copil înregistrează o creștere importantă în ultimii ani în toată țara (11). Prevalența injuriei renale toxice la copil este de 1% însă prognosticul acestor cazuri este de multe ori rezervat, mortalitatea fiind de 32%. Cazurile cu injurie renală acută toxică, precum și factorii de risc asociați trebuie identificați și diagnosticați rapid în vederea instituirii unui tratament ierarhizat precoce și eficient. Frecvent, IRA la copil este subevaluată și subdiagnosticată criteriile de diagnostic pRIFLE nu trebuie să lipsească din protocoalele de diagnostic și tratament ale tuturor intoxicațiilor acute grave ale copilului. Utilizarea judicioasă a medicamentelor nefrotoxice, împreună cu hidratarea corespunzătoare, reprezintă măsurile cele mai importante pentru prevenirea instalării injuriei renale toxice din timpul spitalizărilor.