

IOANA MĂTĂCUȚĂ-BOGDAN^{1,2}, NINEL REVENCO³, SVETLANA HADJIU³

Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină¹

² Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

Centrul de Cercetări și Telemedicină în Bolile Neurologice la copil,

³ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

SUMMARY

ACUTE KIDNEY INJURY – CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS AND TREATMENT

Key words: acute renal injury, diagnosis, therapeutic management

Introduction. Acute renal injury is a syndrome whose description has become increasingly complex, intertwining the clinical elements with the biochemical, cellular and molecular. Identifying those defining features and mirroring them in terms of new discoveries is a challenge. *The material and scientific methods* used are those of reviewing data from the literature on current data, controversies, discrepancies and peculiarities related to acute renal injury. The clinical, biological and therapeutic aspects able to update and clarify the cardinal aspects related to this nosological entity are highlighted. *The results* are focused on those novelty elements, in terms of diagnosis and therapy, capable of bringing real benefits to the patient, in terms of prevention, reduction of morbidity and mortality. *Conclusions.* Acute renal injury is a dynamic and current topic, able to arouse scientific interest due to new and remarkable discoveries. They are in a position to give a new dimension to this entity and to impose a permanent re-evaluation of the current guidelines in the field.

REZUMAT

INJURIA RENALĂ ACUTĂ – DIAGNOSTIC CLINIC ȘI DE LABORATOR ȘI TRATAMENT

Cuvinte-cheie: injuria renală acută, diagnostic, management terapeutic

Introducere. Injuria renală acută reprezintă un sindrom a cărui descriere a devenit tot mai complexă, împletind elementele clinice cu cele biochimice, celulare și moleculare. Identificarea acelor trăsături definitorii și oglindirea acestora prin prisma noilor descoperiri reprezintă o provocare. *Material și metodele științifice* folosite sunt acelea de trecere în revistă a datelor din literatură privind datele actuale, controversate, discordanțele și particularitățile referitoare la injuria renală acută. Sunt evidențiate aspectele clinice, biologice și terapeuțice în măsură să actualizeze și să clarifice aspectele cardinale legate de această entitate nosologică. *Rezultatele* sunt centrate pe acele elemente de noutate, în ceea ce privește diagnosticul și terapia, capabile să aducă beneficii reale pacientului, în termeni de prevenție, de scădere a morbidității și mortalității. *Concluzii.* Injuria renală acută este un subiect dinamic și actual, capabil să suscite interes științific datorită noilor și remarcabilelor descoperiri. Acestea sunt în măsură să dea o nouă dimensiune acestei entități și să impună o permanentă reevaluare a actualelor ghiduri în domeniu.

Introducere.

Injuria renală acută reprezintă un sindrom caracterizat prin scăderea drastică a funcției renale, manifestată prin reducerea ratei filtrării glomerulare și soldată cu acumularea de produși azotați precum și cu importante tulburări hidro-electrolitice. În ultimii ani, descrierea acestui sindrom a devenit tot mai complexă, împletind elementele clinice cu cele biochimice, celulare și moleculare. Așadar, se poate vorbi de injuria renală acută ca despre un sindrom aflat în permanentă dinamică și responsabil de o importantă morbiditate și mortalitate.

Termenul de injuria renală acută evidențiază mai fidel elementele cardinale, comparativ cu cel de insuficiență renală acută, respectiv scăderea drastică a funcției re-

nale, uneori în decursul câtorva ore, asociată cu modificări structurale și funcționale ale rinichiului. De asemenea, elementele de fiziopatologie sunt adesea intricate și arareori solitare, la cei mai mulți pacienți regăsindu-se în fiziopatologia injuriei renale: sepsisul, ischemia și nefrotoxicitatea medicamentoasă, ceea ce atestă faptul că este o entitate multifactorială. Așadar, conceptul de “injuria renală acută” l-a înlocuit pe acela de “insuficiență renală acută”, în cadrul căruia se pune accent pe reducerea dramatică a funcției renale manifestată clinic prin oligurie sau anurie și biologic prin retenție azotată. Date recente sugerează că, în anumite condiții, disfuncții renale ușoare sau moderate, însoțite de scăderi ușoare ale diurezei și retenție azotată ușoară

se pot constitui în predictorii importanți ai evoluției clinice severe. [23]

Diagnosticul injuriei renale acute

Clasic, diagnosticul injuriei renale acute se bazează pe **scăderea diurezei și/sau creșterea valorilor creatininei serice**. Criteriile definitorii pentru injuria renală acută s-au modificat în ultimele două decenii, evoluând de la criteriile RIFLE -2004 (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage), la clasificarea AKIN (AKI Network) în 2007 și terminând cu clasificarea KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) din 2012. [12, 26] Aceasta din urmă le reunește pe cele anterioare și dovedește o mai bună predictibilitate atât în ceea ce privește incidența, rata de diagnostic, mortalitatea precoce și tardivă, cât și în ceea ce privește mortalitatea intraspitalicească. [8]

Diagnosticul trebuie realizat în **context clinic sugestiv**, deoarece nici reducerea diurezei și nici creșterea valorilor creatininemiei nu evaluează plenar funcția renală, acestea fiind corelate cu capacitatea excretorie renală și mai puțin cu alte roluri ale rinichiului, precum cele metabolice, imune sau endocrine. [26]

Diagnosticul se bazează pe nivelurile creatininemiei care înregistrează o creștere de 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) sau mai mult în 48 de ore sau de creșterea de 1,5 ori a acestor valori, comparativ cu cele bazale înregistrate în ultimele 7 zile. [12]

Criteriile de diagnostic conform ghidurilor și stratificarea injuriei renale acute în funcție de severitate sunt dezvoltate în tabelul următor.

Tabelul 1. Diagnosticul și stratificarea injuriei renale acute în funcție de severitate [8, 12, 15, 26, 37]

Clasa	RIFLE	AKIN	KDIGO	RIFLE, AKIN KDIGO
Risc	Creatininemia crește de 1,5 ori Sau Rata filtrării glomerulare scade cu cel puțin 25%	Creatininemia crește de 1,5- 2 ori sau cu $\geq 0,3$ mg/dl	Creatininemia crește de 1,5- 2 ori sau cu $\geq 0,3$ mg/dl	Diureza $\leq 0,5$ ml/kg/h pentru o perioadă de cel puțin 6 ore
Injurie	Creatininemia crește de 2 ori Sau Rata filtrării glomerulare scade cu cel puțin 50%	Creatininemia crește de 2- 3 ori	Creatininemia crește de 2- 3 ori	Diureza $\leq 0,5$ ml/kg/h pentru o perioadă de cel puțin 12 ore
Insuficiență	Creatininemia crește de 3 ori (≥ 4 mg/dl) Sau Rata filtrării glomerulare scade cu cel puțin 75%	Creatininemia crește de peste 3 ori	Creatininemia crește de peste 3 ori sau ≥ 4 mg/dl	Diureza $\leq 0,3$ ml/kg/h pentru o perioadă de cel puțin 24 ore sau anurie de 12 ore

Diagnosticul bazat pe valoarea creatininei serice și pe diureză are o serie de limite. Diureza este un parametru care depinde și de alți factori decât funcția renală, aceasta putând suferi modificări într-o serie de situații patologice în care funcția renală este normală, precum: postchirurgical, posttraumatic, în condiții de stres, hipovolemie sau post prelungit. Afectarea diurezei în aceste condiții se corelează cu acțiunea hormonului anti-diuretic și nu cu alterarea funcției renale. [26] Pe de altă parte, măsurarea diurezei nu este întotdeauna facilă, putând fi sursă de

eroare în special la pacientul pediatric. Mai mult decât atât, 33% dintre pacienții diagnosticați cu injurie renală acută nu prezintă oligurie. [21]

Creatininina rezultă din metabolizarea creatinei care are variate surse, precum: ficatul, pancreasul, musculatura scheletică, dar și sursa alimentară. În condiții normale, creatininina este filtrată renal în manieră liberă și ulterior secretată la nivelul tubului proximal (10-40% din totalul excretat), ceea ce realizează un echilibru. Ca atare, eliminarea renală a acesteia este dependentă de rata filtrării glomerulare, timpul de înjumătățire al creatininei crescând de la 4 ore la 24-36 de ore pe măsură ce rata filtrării glomerulare scade. Așadar, creșterea creatininemiei devine evidentă la 24-36 de ore de la injuria renală, fiind un marker al funcției renale și nu de injurie renală. [20,22,26] La aceasta se adaugă posibilele modificări în valoarea creatininemiei induse de modificările de masă musculară, bolile severe hipercatabolice, precum și de anumite medicamente (trimetoprim, cimetidină, salicilați, corticosteroidi, derivați de vitamina D, pirimetamină, cobicicistat, crizotinib, dolutegravir). [4,6,14,17,20,26]

Contextul clinic relevant este extrem de important, unii pacienți care îndeplinesc criteriile biologice nu au, de fapt, injurie renală acută, în timp ce alții, cu tablou clinic sugestiv, nu prezintă scăderea diurezei și/sau creșterea creatininemiei. [26]

Cei mai mulți pacienți cu formă ușoară sau moderată de boală pot fi asimptomatici, diagnosticul pozitiv fiind unul de laborator.

Istoricul afecțiunii și examenul clinic pot orienta spre identificarea etiologiei și a duratei de evoluție a bolii. Manifestări clinice precum greață, vărsături, diaree pot precipita instalarea injuriei renale acute datorită deshidratării pe care o induc. Uneori, pot fi prezente manifestări nespecifice de tipul oboseală cronică, anorexie, alterarea ritmului somn-veghe, prurit tegumentar, confuzie, sau manifestări care pot sugera o afectare renală: oligurie, poliurie sau nicturie, creștere în greutate sau edeme. [9,24] În cazuri severe, manifestările clinice pot fi reprezentate

de semne neurologice însoțite de alterarea statusului mental, conturând encefalopatia uremică sau de anemie sau disfuncții trombotice manifestate prin sângerări. [24] Manifestările clinice pot fi extrem de heterogene, atestând însăși complexitatea acestui sindrom și implicând multiple organe și sisteme. Totodată acestea pot sugera o posibilă etiologie a injuriei renale acute. Modificările care pot fi decelate sunt sistematizate în tabelul 2.

Studiile raportează că până la 15-20% dintre pacienții care nu întrunesc criteriile de injurie renală acută bazate pe valorile creatininei prezintă afectare tubulară asociată cu evoluție nefavorabilă. [10]

Diagnosticul complet al injuriei renale acute

Diagnosticul complet al injuriei renale acute presupune realizarea mai multor deziderate, respectiv:

Tabelul 2. Manifestări clinice în injuria renală acută și posibile corespondențe etiologice [5,9,18,34]

Aparat sau sistem afectat	Manifestări clinice
TEGUMENT	- Livedo reticularis, ischemie digitală, erupții în aripi de future - Purpura peteșială, echimozele sau livedo reticularis pot sugera o patologie inflamatorie drept cauză de injurie renală acută - Purpură palpabilă - sugestivă pentru vasculită sistemică - Erupții maculopapulare - sugestive pentru nefrită interstițială alergică - Noduli cutanați și subcutanați, ulcere necrotice - granulomatoza eozinofilică - Erizipel sau impetigo - indicator de boală glomerulară
SISTEM OCULAR	- Keratită, irită, uveită, conjunctive uscate sugestive pentru vasculită autoimună - Icter scleral sugerând afectare hepatică - Keratopatia de bandă ca marker de mielom multiplu - Semne de diabet zaharat - Semne de hipertensiune oculară - Ateromemboli: retinopatie (de exemplu, placa Hollenhorst în microembolismul colesterolului) - Miopia acută sau edem periorbital - infecție cu hantavirus
APARAT AUDITIV	- Pierderea auzului - putând sugera boala Alport / toxicitatea aminoglicozidelor - Ulcerații mucoase sau cartilajinoase: granulomatoză cu poliangeită (granulomatoza Wegener)
APARAT CARDIOVASCULAR	- Aritmii de tip fibrilație atrială sugestivă pentru tromboembolism - Sufluri sugestive pentru o eventuală endocardită - Frecătură pericardică - pericardită uremică - Distensie jugulară, reflux hepato-jugular, hepatomegalie, edeme periferice, raluri, zgomot 3 - tablou sugestiv pentru insuficiența cardiacă
APARAT RESPIRATOR	- Edem pulmonar nefrogenic - Raluri, edem pulmonar, proces pulmonar infecțios - Hemoptizie sugestivă pentru vasculită ANCA, sindrom anti-glomerular
APARAT DIGESTIV	- Masă palpabilă abdominală, eventual pulsatilă - Sensibilitate la nivelul unghiului costovertebral: nefrolitiază, necroză papilară, tromboză a arterei renale, tromboză a venei renale - Masele pelviene, rectale, hipertrofie prostatică, vezica destinsă sugerând obstrucție urinară - Ischemia membrelor sau edemul pot fi sugestive pentru rabdomioliză
SISTEM NERVOS CENTRAL ȘI PERIFERIC	- Semnele neurologice pot sugera vasculită sistemică, micrangiopatie trombotică, endocardită bacteriană subacută, hipertensiune malignă - Neuropatia periferică care însoțește injuria renală acută ridică suspiciunea unei compresiuni nervoase, rabdomioliză, intoxicație cu metale grele.

Injuria renală acută subclinică reunește acele cazuri în care se poate demonstra, prin intermediul biomarkerilor, o alterare a funcției tubulare renale anterior apariției disfuncției glomerulare și, implicit, anterior modificărilor funcției de filtrare și valorilor creatininemiei. Astfel, este realizat un diagnostic precoce, chiar în absența unei disfuncții glomerulare evidente. Aceste dovezi ar putea avea impact asupra epidemiologiei, prevenirii și managementului injuriei renale acute. [30]

Aceste cazuri, denumite biomarker-pozitive și creatinin-negative, au biomarkeri prezenți, dar nu întrunesc definiția de injurie renală acută conform valorilor creatininemiei. Date recente atestă că acești pacienți au un risc crescut de morbiditate și mortalitate pe termen scurt, dar și predispoziție spre evoluție nefavorabilă. [14]

- diagnosticul injuriei renale acute
- diagnosticul bolii renale generatoare de injurie renală acută
- examenul de urina - dipstick, sediment urinar, electroliți urinari
- evaluarea imagistică - ultrasonografie
- evaluarea autoimunității
- evaluarea histologică - biopsia renală
- teste corelabile cu situații particulare
- biomarkeri noi.

Diagnosticul injuriei renale acute - injuria renală acută se definește prin criteriile anterior enunțate, modificări care se întind pe parcursul a cel puțin 7 zile, dar nu mai mult de 90 de zile. [26]

Studiile privind funcția rinichilor pot evidenția niveluri crescute ale ureei din sânge (BUN), dar și ale creatininei care sunt caracteristice injuriei renale. Raportul dintre BUN și creatinină poate depăși 20:1 în condiții care favorizează contracția în volum soldată cu o reabsorbție crescută a ureei.

“Boala renală acută” este definită conform KDIGO ca rată a filtrării glomerulare <60 ml/min/1.73 m² pentru mai puțin de 3 luni, scăderea ratei filtrării glomerulare cu ≥35% și creșterea creatininemiei cu mai mult de 50% pe o durată mai mică de 3 luni sau leziune renală dovedită care a survenit cu mai puțin de 3 luni anterior.[26]

Examenul microscopic al urinei reprezintă o sursă valoroasă de informații mai ales în ceea ce privește etiologia injuriei renale acute. Date sugestive pot fi oferite de aspectul eritrocitelor, dismorfismul acestora, cilindri eritrocitari, leucocitari, granulari, hialini sau prezența cristalelor (ex. cristale de oxalat în intoxicația cu etilenglicol sau prezența uraților în sindromul de liză tumorală). [12,26] Frația sodiului excretat este capabilă să distingă între injuria renală acută intrinsecă și cea prerenală, valori mai mici de 1% sugerând o cauză prerenală, iar valori mai mari de 2% sugerând o cauză intrinsecă. [12,18,24]

Diagnosticul imagistic se bazează mai ales pe examenul ultrasonografic capabil să evidențieze afecțiuni renale structurale sau obstructive sau modificări ale dimensiunilor renale. Existența unui reziduu vezical de peste 100 ml este sugestivă pentru injuria renală acută de cauză postrenală, ceea ce poate impune necesitatea completării diagnosticului imagistic cu computer tomografie sau RMN. [24] Examinarea Doppler permite evaluarea fluxului sangvin renal. [26]

Angiografia aortorenală poate fi utilă în stabilirea diagnosticului de boală vasculară renală, cum ar fi stenoza arterei renale, boala ateroembolică renală, ateroscleroza cu ocluzie aortorenală și anumite cazuri de vasculită necrotizantă (de exemplu, poliarterita nodoasă).

Evaluarea autoimunității

Testele serologice pot dovedi prezența unor afecțiuni asociate cu injuria renală acută, precum: nefritele lupice, vasculita ANCA sau sindromul anti-GBM. Testarea complementului poate sugera o posibilă injurie renală acută care însoțește endocardita sau diverse tipuri de glomerulonefrită.[26] Diferitele subclase ale imunoglobulinelor, anticorpii antinucleari sau crioglobulinele pot fi sugestive pentru patologii precum boli autoimune, limfoproliferative sau nefropatia cu Ig A.[18] Aceste investigații ar trebui să fie considerate “obligatorii la pacienții cu injurie renală acută care se prezintă cu sindrom pulmonarorenal, hemoptizie sau hemoliză/trombocitopenie”.[26]

Evaluarea histologică urmează biopsiei renale și este rezervată cazurilor selectate. Aceasta este cu precădere utilă

și necesară în acele cazuri în care investigațiile de laborator deja realizate necesită confirmare înainte de inițierea terapiei specifice, cum ar fi cea imunosupresoare. [18,24]

Testele corelabile cu situații particulare se realizează adaptat la cazuri selectate, în conformitate cu specificul acestora. Astfel, rabdomioliza care poate fi demonstrată prin valori crescute ale creatinkinazei serice și mioglobinei, purpura trombotică trombocitopenică sugerată de valorile elevate ale lactat dehidrogenazei, sau sindromul hemolitic uremic sau purpura trombotică trombocitopenică, ambele sugerate de prezența schizocitelor.[26]

Biomarkerii noi sunt vizați pentru a înlocui sau completa informațiile oferite de măsurarea creatininemiei. Aceștia sunt în continuare obiect de studiu și sunt foarte variabili dacă luăm în considerare originea, funcțiile și dinamica lor. [26] Dintre aceștia amintim: angiopoietina 1 și 2, Chitinase 3-like protein 1, calprotectina, cystatina C, hepcidina, Insulin-like growth factor binding protein-7 (IGFBP-7), tissue metalloproteinase-2 (TIMP-2), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), NGAL, L-FABP. [3,26,28] Pe baza acestor biomarkeri și a diferitelor combinații realizate între ei se pot defini injuria renală subclinică, subpopulațiile cu risc crescut, dar se pot selecta și acei pacienți cu injurie renală acută care au un prognostic sever.[2]

Managementul terapeutic al injuriei renale acute

Tratamentul eficient al injuriei renale acute rămâne un deziderat, până la acest moment fiind recunoscut că “nu există tratament eficient care să minimizeze injuria renală sau să limiteze morbiditatea și mortalitatea asociate acesteia”. [14,25]

Managementul injuriei renale acute se bazează pe o serie de principii generale care vizează limitarea injuriei și a scăderii ulterioare a ratei filtrării glomerulare. Printre cele mai importante deziderate se numără identificarea și tratarea cauzei subiacente și obținerea stabilității hemodinamice.

De asemenea, măsurile terapeutice vizează:

- **Corecția dizelectrolitemiei și a tulburărilor acido-bazice**, respectiv hiperpotasiemia și acidoza metabolică se realizează după principiile consacrate. [11,12,16,25]
- **Ajustarea medicației** presupune sistarea sau ajustarea dozelor medicației nefrotice, diureticelor sau inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei pentru a evita progresiunea injuriei renale acute și a hiperpotasiemiei. [11,12,16]
- **Terapia lichidiană** vizează combaterea hipovolemiei și stabilizare hemodinamică, evitând totodată supraîncărcarea volemică. Compoziția optimă a fluidelor este încă subiect de controversă, însă date recente sugerează că cea mai bună opțiune de echilibrare hidrică la pacienții cu injurie renală acută o reprezintă soluțiile cristaloidice. [7,12,13,16,25]
- **Medicația vasoactivă** – noradrenalina, dopamina, vasopresina determină vasoconstricție sistemică și

- crește perfuzia renală, putând fi utilă în cazuri selecționate, precum șocul septic. [12,13,25]
- *Tratamentul injuriei renale* acute presupune utilizarea mai multor categorii de preparate, fără însă a se putea vorbi despre un protocol unitar. Astfel, *furosemidul* are efecte renoprotective manifestate prin blocarea consumului de oxigen la nivelul canalelor de sodiu, stimulează diureza, reduce cererea de oxigen la nivel tubular și elimină urinar moleculele cu potențial nefrototoxic. Cu toate acestea, studiile nu atestă că administrarea furosemidului îmbunătățește prognosticul în injuria renală acută, cu excepția acelor situații însoțite de supraîncărcare de volum. Până la acest moment nu există dovezi că diureticele de ansă administrate în terapia injuriei renale acute determină o reducere a mortalității, necesității de dializă sau duratei de spitalizare. [1, 12,25,31]
 - *Acetilcisteina* are efecte antioxidante și inhibitorii asupra enzimei de conversie a angiotensinei și a fost propusă spre administrare orală de către grupul KDNIGO la acei pacienți care dezvoltă injurie renală acută indusă de substanță de contrast. [12] Cu toate acestea, majoritatea studiilor efectuate până la acest moment evidențiază lipsa de beneficii asociată administrării acetilcisteinei în injuria renală acută. [32,36]
 - Alte preparate studiate sunt *bicarbonatul de sodiu și statinele* care nu și-au dovedit valoarea în ceea ce privește prevenția injuriei renale acute și, ca atare, nu sunt recomandate. [12,29,36] Chiar mai mult, studii recente au identificat o asociere independentă între utilizarea statinelor și riscul de a dezvolta injurie renală acută care să impună spitalizare. [33,35]
 - *Dializa* este recomandată atunci când există dezechilibre majore hidroelectrolitice sau acido-bazice, sau dacă sunt prezente complicațiile uremice. Cu toate acestea, momentul optim de inițiere a acesteia (precoce - anterior apariției complicațiilor sau tardiv - după apariția lor) este încă subiect de controversă, rezultatele obținute până în prezent fiind contradictorii. [12,19,27]

Concluzie.

Injuria renală acută este un subiect dinamic și actual, capabil să suscite interes științific datorită noilor și remarcabilelor descoperiri. Acestea sunt în măsură să dea o nouă dimensiune acestei entități și să impună o permanentă reevaluare a actualelor ghiduri în domeniu.

Bibliografie

1. Ahmed US, Iqbal HI and Akbar SR Furosemide in Acute Kidney Injury – A Vexed Issue Review Article, Austin Journal of Nephrology and Hypertension 2015; 2(4): 1046.
2. Albert C, Albert A, Kube J, Bellomo R, Wettersten N, Kuppe H, Westphal S, Haase M, Haase-Fielitz A. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018 155(6):2441-2452.e13.

3. Alge Joseph L., Arthur John M. Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications, Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Jan 7;10(1):147-55.
4. Andreev M., Koopman E., Arisz L. A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible? Journal of internal Medicine, 2001
5. Basu Rajit K., Wheeler Derek, Effects of Ischemic Acute Kidney Injury on Lung Water Balance: Nephrogenic Pulmonary Edema?, Pulmonary Medicine, Volume 2011, <https://doi.org/10.1155/2011/414253>
6. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, Maxon DA, Barón AE, Chonchol M, and Camidge DR (2014) Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. Cancer 120:664–674. Google Scholar
7. Chuang C., Fluid Management in Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. 2016;187:84-93.
8. Gameiro Joana, Fonseca Jose Agapito, Jorge Sofia, Lopes Jose Antonio Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review J Clin Med. 2018 Oct; 7(10): 307, Published online 2018 Sep 28. doi: 10.3390/jcm7100307
9. Goyal A., Daneshpajouhnejad P., Hashmi M.F; Bashir K., Acute Kidney Injury (Acute Renal Failure), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/> 2020
10. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI--an emerging syndrome with important consequences Nat Rev Nephrol. 2012 Dec;8(12):735-9. doi: 10.1038/nrneph.2012.197. Epub 2012 Sep 25.
11. Harty John, Prevention and Management of Acute Kidney Injury, Ulster Med J. 2014 Sep; 83(3): 149–157
12. Hertzberg Daniel, Rydén Linda, Pickering John W., Sartipy Ulrik, Holzmann Martin J., Acute kidney injury—an overview of diagnostic methods and clinical management, Clinical Kidney Journal, Volume 10, Issue 3, June 2017, Pages 323–331, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx003>
13. Honore Patrick M., Jacobs Rita, Hendrickx Inne, Bagshaw Sean M., Joannes-Boyau Olivier, Boer Willem, De Waele Elisabeth, Van Gorp Viola, Spapen Herbert D. Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update, Annals of Intensive Care volume 5, Article number: 51 (2015)
14. Huen S.C, Parikh C.R., Molecular phenotyping of clinical AKI with novel urinary biomarkers, Am J Physiol Renal Physiol. 2015 Sep 1; 309(5): F406–F413.
15. Kellum John A., Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future, Crit Care Clin. 2015 Oct; 31(4): 621–632.
16. Kher Vijay, Srisawat Nattachai, Noiri Eisei, Benghanem Gharbi Mohammed, Shetty Manjunath S., Yang Li, Bagga Arvind, Chakravarthi Rajasekara, Mehta Ravindra, Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Consensus Group, on behalf of the Prevention and

- Therapy of Acute Kidney Injury in the Developing World, *Kidney Int Rep.* 2017 Jul; 2(4): 544–558.
17. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, Cannon C, Muster H, and Piscitelli SC (2013) A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 75:990–996. CrossRefPubMedGoogle Scholar
 18. Lameire Norbert, Vanholder Raymond, Van Biesen Wim, Clinical approach to the patient with acute kidney injury: diagnosis and differential diagnosis, *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (4 ed.), 2018, DOI:10.1093/med/9780199592548.003.0222_update_001
 19. Lameire Norbert, Vanbiesen Wim, Vanholder Raymond, When to start dialysis in patients with acute kidney injury? When semantics and logic become entangled with expectations and beliefs *Crit Care.* 2011; 15(4): 171.
 20. Lepist EI, Zhang X, Hao J, Huang J, Kosaka A, Birkus G, Murray BP, Bannister R, Cihlar T, Huang Y, et al. (2014) Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int* 86:350–357. CrossRefPubMed
 21. Lima Camila, Macedo Etienne, Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury, *Disease Markers*, Review Article, Volume 2018, <https://doi.org/10.1155/2018/4907024>
 22. Lopes José António, Jorge Sofia The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review, *In Depth Review, Clin Kidney J* (2013) 6: 8–14
 23. Makris Konstantinos, Spanou Loukia, Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes, *Clin Biochem Rev.* 2016 May; 37(2): 85–98. PMID: PMC5198510, PMID: 28303073
 24. Mahboob Rahman M., Shad F, Smith MC, Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management, *Am Fam Physician.* 2012 Oct 1;86(7):631–639.
 25. Moore Peter K., Hsu Raymond K., Liu Kathleen D., Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018, *Am J Kidney Dis.* 72(1):136–148.
 26. Ostermann Marlies, Joannidis Michael, Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup, *Ostermann and Joannidis Critical Care* (2016) 20:299 DOI 10.1186/s13054-016-1478-z
 27. Palevsky Paul M., Renal Replacement Therapy in AKI, *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 Jan; 20(1): 76–84.
 28. Parikh Chirag R., Mansour Sherry G Perspective on Clinical Application of Biomarkers in AKI, *JASN* June 2017, 28 (6) 1677–1685;
 29. Putzu Alessandro, Carolina Maria Pinto Domingues de Carvalho e Silva, de Almeida Juliano Pinheiro, Belletti Alessandro, Cassina Tiziano, Landoni Giovanni Abrahao Hajjar Ludhmila, Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Annals of Intensive Care* volume 8, Article number: 95 (2018)
 30. Ronco Claudio, Kellum John A, Haase Michael, Subclinical AKI is still AKI, *Critical Care* volume 16, Article number: 313 (2012)
 31. Ricksten Sven-Erik, Bragadottir Gudrun, Redfors Bengt, Renal oxygenation in clinical acute kidney injury *Crit Care.* 2013; 17(2): 221.
 32. Santana-Santos Eduesley, W. Gowdak Luis Henrique, Gaiotto Fabio A., Puig Luiz B., Hajjar Ludhmila A. et al, High Dose of N-Acetylcystein Prevents Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Myocardial Revascularization, *Ann Thorac Surg* 2014;97:1617–23)
 33. Tonelli Marcello, Lloyd Anita M., Bello Aminu K., James Matthew T., Klarenbach Scott W., McAlister Finlay A., et al, Statin use and the risk of acute kidney injury in older adults, *BMC Nephrology* volume 20, Article number: 103 (2019)
 34. M. Van de Velde-Kossmann Karen, Skin Examination: An Important Diagnostic Tool in Renal Failure Patients, *Blood Purification, Blood Purif* 2018;45:187–193
 35. Verdoodt An, Honore Patrick M., Jacobs Rita, De Waele Elisabeth, Van Gorp Viola, De Regt Jouke, D. Spapen Herbert, Do Statins Induce or Protect from Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease: An Update Review in 2018, *J Transl Int Med.* 2018 Mar; 6(1): 21–25.
 36. Weisbord Steven D., Gallagher Martin, Jneid Hani, Garcia Santiago, Cass Alan, Thwin Soe-Soe, et al., for the PRESERVE Trial Group, Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine *N Engl J Med* 2018; 378:603–614
 37. Wong Florence, Angeli Paolo, New diagnostic criteria and management of Acute Kidney Injury, *Journal of Hepatology, Journal of Hepatology* 2017 vol. 66 | 860–861