UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LAS TUNAS

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

DR. ZOILO E. MARINELLO VIDAURRETA

Jornada Científica Estudiantil

Revisión Bibliográfica

Nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la injuria renal aguda en la edad pediátrica

Autores: Lilisbeth de la Caridad Benítez Rojas.*

Eduardo Antonio Rondón Martínez**

Kendria Beatriz Góngora Ávila***

* Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina

**Estudiante de tercer año de la carrera de Medicina. Alumno ayudante de Medicina General Integral

***Estudiante de cuarto año de la carrera de Medicina. Alumno ayudante de Bioquímica Clínica

Tutora: MSc. Sahily de la Caridad Rojas Perez****

****Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesora asistente de Farmacología. Metodóloga de Investigaciones. Investigador agregado

Las Tunas, 2019

Año del 61 Aniversario de la Revolución

Resumen

Fundamento: La creatinina sérica, la tasa de filtrado glomerular y la medición de la diuresis a pesar de ser los principales marcadores de daño renal, en la edad pediátrica presentan limitaciones relacionadas con el peso, la talla y las características individuales a estas edades **Objetivo:** Describir el uso de los nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la injuria renal aguda en la edad pediátrica **Métodos**: Se realizó una revisión bibliográfica utilizando como recursos de información los disponibles a través de Infomed (PubMed, PubMed Central, SciELO, Ebsco, Clinical Key), así como Google Académico. La búsqueda aportó 117 artículos, se tomaron para citar el trabajo 61, el 93,4 % de los últimos 5 años y el 63,9 % de los últimos 3 años. **Desarrollo:** Para minimizar las limitaciones de los biomarcadores tradicionalmente en empleados en la edad pediátrica para el diagnóstico de injuria renal aguda se han identificado nuevos como la Interleucina 18, la N-acetil-ß-D-glucosaminidasa, la molécula de lesión renal 1, la Cistatina C y la lipocalina gelatinasa asociada a neutrófilos, estos dos últimos presentan mayor posibilidades por ser más sensibles y específicos **Conclusiones:** A pesar de las evidentes ventajas de estos nuevos biomarcadores, todavía no se ha identificado el marcador ideal, es de consenso en la literatura la necesidad de más trabajos que validen su uso de manera aislada o combinándolos entre si o con los tradicionalmente usado para sentar bases más sólidas y llevar su uso a la práctica clínica habitual.

Palabras clave: injuria renal aguda, daño renal agudo, biomarcadores en injuria renal aguda, injuria renal aguda en la edad pediátrica, biomarcadores de injuria renal aguda en la edad pediátrica

Introducción

El riñón es un órgano que participa en varios sistemas del cuerpo humano. Su función, además de la depuración de productos nitrogenados, incluye la homeostasis del medio interno y funciones endocrinas.[1-3]

Las enfermedades renales pueden producir alteraciones de la regulación de líquidos y electrolitos; del equilibrio ácido-base; del metabolismo fósforo-calcio (fundamentalmente por la alfa-hidroxilación de la vitamina D); de la producción de eritropoyetina; de la regulación de la respuesta presora mediante la producción de renina y prostaglandinas; del volumen plasmático mediante la capacidad de concentrar y diluir y, por supuesto, del efecto de los productos de desecho retenido por una mala depuración[1].

En los niños estas enfermedades se pueden presentar de formas muy diversas, a veces los síntomas están claramente relacionados con el riñón (hematuria, dolor lumbar), y en otras ocasiones son muy inespecífios (anemia, retraso de crecimiento, trastornos gastrointestinales) y se pueden presentar de forma aguda o tener un comienzo insidioso, incluso resultar un hallazgo casual en un examen de rutina[4].

La injuria renal aguda(IRA) o daño renal agudo es un síndrome clínico muy amplio que se define como una abrupta disminución y deterioro de la función renal en un periodo de 48 horas, con una declinación del filtrado glomerular generalmente reversible, y se caracteriza sin importar el origen por la retención de productos nitrogenados (Urea y Creatinina) y productos no nitrogenados, acompañándose o no de oliguria. Abarca desde muy sutiles alteraciones hidroelectrolíticas hasta la necesidad de terapia sustitutiva[5-9].

Esta enfermedad se ecuentra asociada a una alta morbilidad y mortalidad en el paciente pediátrico.[10-12]Siendo incluso la mayor complicación postoperatoria en infantes sometidos a cirugía cardiaca[13].

Según los resultados del estudio Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiology (AWARE), que fueron publicados en 2018, la prevalencia de IRA en pacientes pediátricos críticos se sitúa en torno al 27%,

elevándose la mortalidad en IRA grave al 11% frente al 2,5% de mortalidad en los pacientes con IRA no grave[9]

Existen incidencias de un 35-50% en pacientes pediátricos hospitalizados. Otros estudios realizados en pacientes no críticos han encontrado distintas incidencias según el factor relacionado: hasta un 33% de pacientes que recibieron aminoglucósidos o 2,7% en los pacientes que reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINE)[9].

A corto plazo, la mortalidad es mayor en pacientes críticos (35-50% según las series), menores de un mes (31%) y en aquellos que requieren técnicas de depuración extrarrenal (27%). Los episodios de IRA incrementan la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y la necesidad de ventilación mecánica, incluso en episodios leves.[9]

En Cuba el reporte de pacientes fallecidos por enfermedades glomerulares y renales en 2017 fue de 983 casos [14]. Sin embargo la verdadera incidencia en la edad pediátrica no se conoce con exactitud, ya que existe una variación según la edad y la zona geográfica. Aun así, del 8-30% de los niños en las unidades de Cuidados Intensivos desarrollan IRA en nuestro pais[15].

Según Brito, en el artículo titulado ¨Enfermedad renal crónica en Pediatría, su seguimiento en la Consulta de progresión¨, publicado en 2017, las investigaciones sobre esta temática en niños no están en correspondencia con lo sensible del tema, por lo que la disponibilidad de información estadística es insuficiente [16]

El diagnóstico depende de marcadores funcionales, la tasa de fitración glomerular renal (FGR) el más empleado y se mide mediante la depuración o aclaramiento renal o plasmático de creatinina sérica, así como la medición de la diuresis. Desafortunadamente, estos marcadores tienen sus limitaciones, la creatinina sérica es un marcador tardío de la lesión renal aguda y está influida por muchos factores, sobre todo los relacionados con la edad pediátrica, al igual que la diuresis que depende de las circunstancias y las condiciones clinicas del paciente [1,8,17-20].

La falta de uso de biomarcadores tempranos ha impedido implementar intervenciones oportunas. Por lo tanto, la detección precoz y el diagnóstico de lesión renal aguda con la estandarización de los nuevos biomarcadores específicos de lesión renal aguda es una de las principales prioridades en el campo de investigación de la terapia intensiva y nefrología[10,18]

Recientes avances en el campo de la proteómica han podido establecer el diagnóstico no invasivo de enfermedades renales e identificar proteínas urinarias como marcadores. Se han identificado muchos candidatos por análisis espectrofotométrico en la orina y estos posibles candidatos a biomarcadores podrían ser utilizados en el diagnóstico de las enfermedades renales para predecir el pronóstico, evaluar la progresión y monitorizar los efectos del tratamiento[21-22]

Entre los candidatos a biomarcadores se encuentran sustancias como la Cistatina C, Interleucina 18 (IL-18) la N-acetil-ß-D-glucosaminidasa (NAG), la molécula de lesión renal 1 (KIM-1) , la lipocalina gelatinasa asociada a neutrófilos (NGAL) que es uno de los favoritos en la edad pediátrica, entre otros[17].

La elevada morbimortalidad del IRA, así como los avances en el conocimiento epidemiológico y fisiopatológico del mismo, ha ocasionado una creciente preocupación en la comunidad científica, que se reflja en la publicación de guías de práctica clínica y revisiones. Algunos de estos documentos contienen apartados y recomendaciones pediátricas y, en otras ocasiones, la falta de evidencia científica hace que se extrapolen recomendaciones de la población adulta a la práctica clínica pediátrica, algo que resulta inespecíficos debido a la ciertos patrones propios de la madurez psico-biológica de los niños que difiere en los adultos[8].

Llevar hacia la atención pediátrica el uso de estos biomarcadores es un paso de avance para la actualización del manejo de la enfermedad en este periodo de vida e incluso para evitar las severas complicaciones que tiene la misma en estas edades.

La atención pediátrica es una prioridad del sistema de salud de Cuba, se necesita actualizar a la comunidad científica en aspectos relacionados con el

diagnóstico precoz de las mismas, enfatizando en el uso de los nuevos biomarcadores de daño renal y estratificándolo específicamente a la edad pediátrica, donde pudieran llegar a utilizarse para detectar de manera precisa esta enfermedad, minimizando las limitaciones de los marcadores usados en la actualidad que se vuelven inespecíficos en la edad pediátrica, siendo esto la principal motivación de la presente revisión bibliográfica que tiene como propósito incrementar los conocimientos de los estudiantes de las ciencias médicas y profesionales de la salud en este tema.

Problema científico:

Amplia dispersión de contenidos en la literatura que describen el uso de los nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la injuria renal aguda en la edad pediátrica.

Objetivo

Describir el uso de los nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la injuria renal aguda en la edad pediátrica.

Métodos

Se realizó una búsqueda informatizada desde el 18 de enero de 2019 hasta el 7 de marzo de 2019 con lo que se elaboró una revisión bibliográfica con el objetivo de describir el uso de los nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la injuria renal aguda en la edad pediátrica utilizando como recursos de información los disponibles a través de Infomed (PubMed, PubMed Central, SciELO, Ebsco, Clinical Key), así como Google Académico. Como criterios de inclusión para la revisión se tomaron en cuenta que las fuentes bibliográficas resultaran de documentos provenientes de fuentes información científica, es decir revistas arbitradas con procesos de revisión por pares, otras formas de producción para la obtención de grados científicos como tesis de maestrías o doctorados y cualquier material publicados originalmente en los idiomas inglés o español. Se utilizaron los siguientes descriptores, a partir del DeCS, para elaborar las estrategias de búsqueda: injuria renal aguda, daño renal agudo, falla renal aguda, biomarcadores en injuria renal aguda, injuria renal aguda en la edad pediátrica, biomarcadores de injuria renal aguda en la edad pediátrica, se filtraron los resultados para obtener artículos de los últimos cinco años. Por criterio de exclusión se consideró descartar todos los artículos que incluyeron solo información sobre injuria renal aguda en adultos o biomarcadores en los que no se han desarrollado estudios que permitan justificar su uso en dicha enfermedad tanto en el paciente adulto como en el pediátrico, así como que el resultado de la búsqueda no brindaran acceso al texto completo de la publicación o no contaran una dirección electrónica (URL) que permitiera la localización del documento en su fuente original u otra secundaria. La búsqueda aportó 117 artículos, de los cuales se descartaron 56 por no entrar dentro de los criterios de inclusión. Se tomaron para citar el trabajo 61, el 93,4 % de los últimos 5 años y el 63,9 % de los últimos 3 años.

Desarrollo

En los últimos años se ha avanzado en la predicción del riesgo y el diagnóstico de IRA. El uso de biomarcadores es una de las técnicas que más ha llamado la atención en el ámbito del diagnóstico precoz del IRA

Un biomarcador se define como “cualquier sustancia, estructura o proceso que puede ser medido en el organismo o sus productos, que influye o predice la incidencia de un desenlace clínico o enfermedad[6]

Las características ideales que debe poseer un un marcador de IRA son que sea una sustancia no invasiva, precozmente detectable en muestras de orina y/o sangre, altamente sensible y específico en IRA, medible rápida y certeramente. Que sea un marcador de lesión y función al mismo tiempo que anticipe el estado de gravedad e irreversibilidad, evaluador de respuesta a intervenciones, que no se afecte por variables biológicas, no modificable por condiciones distintas a IRA y que sea barato[5-6].

La tasa de fitración glomerular renal (FGR) es considerada el mejor indicador de marcador de función renal[19]. Su medición es fundamental en pacientes con daño renal progresivo, pero también en otras situaciones clínicas para prescribir líquidos, electrolitos y drogas de eliminación renal. El FGR varía con la edad, siendo a la semana de vida de 45 ml/ min/1,73 m2 y a partir del año 100-120 ml/min/1,73 m2[2].

La FGR se mide mediante la depuración o aclaramiento renal o plasmático de un marcador y corresponde al volumen de plasma del que dicho marcador es eliminado totalmente por el riñón en la unidad de tiempo. Las características que debe cumplir esta sustancia son presentar concentraciones estables en plasma, no unirse a las proteínas plasmáticas, ser fitrada libremente por el glomérulo, no ser reabsorbida ni secretada por el túbulo renal, ser fisiológicamente inactiva y, si es de administración exógena, no ser tóxica[1,19,23].

Las concentraciones séricas de creatinina son el marcador diagnóstico más utilizado para la evaluacion clinica de la medición del FGR en conjunto con la medición de la diuresis, y son considerados la piedra angular de las

herramientas diagnósticas para el clinico en las Unidades de Terapia Intensiva[6,18,24]

Los valores de normalidad tanto de creatinina como de fitrado glomerular varían con la edad. Actualmente en los lactantes no se cuenta con ninguna ecuación que se correlacione con el aclaramiento de creatinina. Los 6 primeros meses crecen de forma exponencial y alcanza el valor del adulto a los 2 años[1].

Cualquier cambio fisiológico en la masa muscular causará una variación en la concentración de creatinina independientemente de cualquier cambio en la TFG. Por esto la creatinina tiene que ser interpretada con cuidado en la vejez y la infancia[25].

La producción de creatinina es proporcional a la masa muscular, lo que explica las diferencias en función de la edad, sexo, grupo racial y estado nutricional. Presenta una secreción activa a nivel del túbulo proximal que es variable y aumenta a medida que disminuye el FG. Da lugar a una sobrestimación del FG cuando se valora a partir del aclaramiento de creatinina. Su eliminación se realiza mayoritariamente por fitración glomerular, aunque también existe un componente de secreción en el túbulo proximal que aumenta a medida que disminuye la FG renal. Todo ello condiciona que la concentración sérica de creatinina presente una elevada variabilidad biológica interindividual y explica la escasa utilidad de los valores de referencia poblacionales[26].

Para su determinacion se usa el Método De Jaffé (Picrato Alcalino), pero este presenta problemas de especificidad en niños < 3 meses dada que la bilirrubina, hemoglobina fetal y la hemólisis infraestiman su concentración. La aplicación de un factor de compensación fijo da lugar a valores erróneamente bajos, para evitar dicho inconveniente se usa el Método Enzimático (Creatininasa) el cual presenta menos interferencias. Cumplen la recomendación de que la contribución de la medida de creatinina al error en la estimación del FG sea como máximo del 10%, sin embargo tiene como inconveniente su coste económico[26].

En la población pediátrica, se recomienda la utilización de la ecuación SchwartzIDMS con creatinina enzimática y que requiere el conocimiento de la talla[26].

La ecuacion es la siguiente:

0413 x (Talla/Creatinina)

La literatura revisada plantea que la creatinina no es un buen marcador para detectar el daño de forma precoz, ya que no se va a alterar hasta que el fitrado glomerular ha descendido en un 50%[6,9,20-22,27]

Independientemente de estos inconvenientes la determinación de creatinina se utiliza porque es el más sencillo de determinar, en los niños continentes, requiere la recogida de orina de 24 horas[25].

Medicamentos como la trimethoprim, cimetidina, antiretrovirales (tanto los antiguos como los usados reicentemente en las terapias contra el VIH como el tinovatir y cobicistatina, bloquean la secrecion tubular de creatinina y aumentan su concentracion sin modificacion de la TFG[25].

En presencia de una noxa renal que causa una caída rápida de la velocidad de filtración glomerular (VFG), la concentración de creatinina plasmática aumenta en forma tardía y muestra mala correlación con el deterioro agudo de la VFG. Por su parte, la disminución de la diuresis se observa sólo en aproximadamente 10% de los pacientes con IRA. Este aspecto es de interés en la edad pediátrica ya que es muy difícil la valoración de cambios en la diuresis, salvo que lo expresen directamente los padres en entrevista clínica o que el paciente muestre signos de sobrecarga de fluidos. Estas características conllevan a que la pesquisa de esta enfermdedad sea tardía. Además, tanto el aclaramiento de creatinina como el filtrado glomerular presentan una lenta y desfasada evolución durante la fase de recuperación, lo que hace imprescindible la busqueda de nuevos biomarcadores.[6,8]

Nuevos biomarcadores

La búsqueda de biomarcadores de IRA es un área de intensa investigación contemporánea y es considerada como prioritaria para la Sociedad Americana de Nefrología (American Society of Nephrology), la Red de Lesión Renal Aguda (Acute Kidney Injury Network) y los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health)[18].

A pesar de que el biomarcador ideal de IRA, tanto en la edad adulta como en la edad pediátrica, aún no existe, en los últimos años han surgido nuevos marcadores bioquímicos séricos y urinarios, que han demostrado su utilidad para el diagnóstico, seguimiento y predicción del IRA así como para ayudar en la toma de decisiones para la implantación temprana de la terapia de reemplazo de la función

Estos biomarcadores han sido desarrollados con el fin de adelantarse a los ya existentes en cuanto a la prevención y el diagnóstio del daño renal agudo, siendo capaces en algunos casos de localizarlo (intersticio, vascular, tubular proximal, distal, etc), tipificarlo (prerrenal, renal, postre- nal, crónico) y/o determinar su etilogía. Además, pueden ayudar a diferencia diversas patologías renales (glomerulonefritis nefritis intersticial o infección urinaria), predecir las complicaciones de las mismas, monitorizar la respuesta al tratamiento o acelerar el proceso de desarrollo de fármacos[28].

A continuacion se hará una descripción de los nuevos biomarcadores existentes y de sus ventajas y desventajas, estratificándolo en la edad pediátrica.

Cistatina C

Uno de los biomarcadores que se destacan actualmente. La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular sintetizada de forma constante por todas las células nucleadas del organismo que actúa como un inhibidor de cisteína-proteasas plasmáticas. Es considerada una proteína constitutiva, con niveles de expresión constantes, por lo que su síntesis y niveles plasmáticos son relativamente estables. Su concentración plasmática es constante (1 mg/L) a partir del año de vida[24,29-30].

Se fitra a nivel glomerular, es reabsorbida y catabolizada prácticamente en su totalidad por las células del túbulo proximal y no se secreta por otros segmentos tubulares del nefrón, de tal forma que su concentración en orina es muy baja en ausencia de un trastorno tubular [6,29,32].

Sus niveles no dependen de la masa muscular, el sexo o la edad; tampoco es afectada por procesos inflamatorios, fiebre, enfermedades malignas, hemodiálisis de flujo bajo o algunos agentes externos [24,33-35].

Por estas características se ha considerado como uno de los biomarcadores más eficaces que la creatinina al superar una de las dificultades que tenía la misma, ser afectada por varios factores externos, los cuales no varían la concentración normal de la cistatina C en ciertos casos, como biomarcador es detectable en la orina mucho antes que la creatinina, aproximadamente 24-48 antes de la elevación de la misma y aparece en orina de 12 a 24 h después del daño renal, siendo mucho más precoz y efectiva [31,36-37]

En un estudio realizado por Constantin et al se confirmó que la cistatina C muestra alteraciones de la tasa del filtrado glomerular más rápido y preciso que sus antecesores (creatinina y ácido úrico), lo que la convierte en un marcador precoz de falla renal en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y otras patologías relacionadas[38].

La cistatina urinaria es más precoz y sensible comparada con la cistatina plasmática. Sin embargo, la concentración de la plasmática se correlaciona principalmente con la TFG, incluso en un rango en el que la creatinina sérica no es capaz de detectar cambios tempranos en la TFG (60-90 ml/min).

Se han encontrado otras ventajas del uso de este marcador, además de identificar daño renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2[39]

Se ha reportado su utilidad en pacientes con trasplante de órgano, enfermedad coronaria, artritis reumatoide, así como insuficiencia hepática. Y la ausencia de interferencia con las proteínas séricas y la bilirrubina. También en la detección de insuficiencia renal por reflujo vesicouretral o con medicación tóxica para los riñones[36,40-42].

A pesar de lo mencionado anteriormente, presenta ciertas desventajas ya que se puede ver alterada por enfermedad hepática, disfunción tiroidea o terapia con glucocorticoides, la diabetes, la hipertrigliceridemia, la hiperbilirrubinemia o el factor reumatoide y concentraciones elevadas de proteína C reactiva,

haciendo que su utilidad se vea reducida en estos casos. Además también influye su mayor costo económico comparado con la creatinina[23,43].

Como otra desventaja, este biomarcador es deficiente para estimar la velocidad de filtración glomerular en los pacientes con IRA, puesto que sus niveles plasmáticos también se elevan por hormonas esteroidales e inflamación, en ausencia de cambios de la función renal. Debido a esto, su rol en IRA sería esencialmente como biomarcador de desarrollo de daño renal, más que un estimador de VFG[6].

Utilidad en pediatría

En caso de la edad pediátrica, surge como un marcador viable, ya que supera las limitaciones de peso, talla y edad de la creatinina, logrando establecer un diagnóstico adecuado en estas edades, donde los cambios en estos factores son frecuentes.

Ultimamente se ha observado que los niños muy obesos tendrían valores superiores, aunque no es tan evidente como con la creatinina. Por otra parte, algunos estudios han hallado valores plasmáticos más elevados en niños que en niñas [1]

En recién nacidos, la cistatina C sérica puede tener más valor, pero no hay acuerdo definitivo sobre si las cifras los tres primeros días corresponden a las maternas, al igual que la creatinina, existiendo nomogramas para la cistatina en relación a la edad gestacional y la edad postnatal[8].

Pero Plebani y colaboradores demostraron que la cistatina C sérica, a diferencia de la creatinina no atraviesa la barrera placentaria, por lo es un fiel reflejo de la función renal neonatal, especialmente en las primeras 72 horas de vida y los elevados valores encontrados después del nacimiento probablemente reflejan el grado de maduración de la capacidad de filtración glomerular[24].

No es el marcador ideal para esta patología en la edad pediátrica, pero tiene muchas ventajas que la hacen viable para el diagnóstico precoz y eficaz de la enfermedad en diversas situaciones como en niños con alteración masa muscular, espina bífida, enfermedades neuromusculares, anorexia o cirrosis

hepática. Es importante conocer que el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, el hipertiroidismo, el tto con tiroxina y PCR elevada se asocian a incrementos en su concentración[44].

Interleucina 18 (IL-18)

La interleuquina 18 (IL-18) es una citoquina proinflamatoria que se expresa de manera constitutiva en las células intercaladas del túbulo contorneado distal, el túbulo conector y el colector en riñones humanos. Para la liberación de esta IL-18 se requieren otros componentes celulares como la caspasa tipo 1, que se encarga de catalizar la conversión a la forma biológicamente activa de la IL-18[7].

Presenta una alta correlación entre los niveles de pico y aumento de la gravedad de IRA y mortalidad. Se relaciona con una variedad de entornos clínicos, incluyendo la función retardada del injerto, cirugía cardíaca y el síndrome de dificultad respiratoria aguda y en pacientes con y sin enfermedad renal aguda y crónica[45].

IL-18, al ser una citoquina proinflmatoria, se encuentra elevada en el plasma por situaciones diversas diferentes de la injuria renal aguda por necrosis tubular, principalmente en sepsis, choque séptico, endotoxina y estado de isquemia reperfusión con lo cual sus niveles plasmáticos no son de utilidad en la valoración de la agresión renal temprana, pero si en el pronóstico de injuria renal aguda en el contexto de choque séptico como predictor de mortalidad[7].

Estudios demostraron que IL-18 sérica se elevaron 6 horas después de la cirugía y 25 veces lo normal después del bypass, demostrando un importante valor clínico. Por lo que en otro estudio se evaluó también las concentraciones de IL-18 en orina de pacientes sanos versus paciente con necrosis tubular aguda, azoemia prerrenal, infección del tracto urinario y entre otras patologías. Los pacientes con Necrosis Tubular Aguda presentaron una elevación marcada de IL-18 sérica y urinaria comparada con la creatinina[23].

A diferencia de muchos marcadores biológicos actualmente bajo investigación, la IL-18 ya se puede medir fácilmente usando kits disponibles comercialmente, la prueba es rápida, fible, precisa y relativamente barata, facilitando de este

modo la utilidad clínica a corto plazo.En este caso no existen muchas investigaciones derivándolas a la pediatría, pero su uso en adultos puede llevarse hasta este aspecto[29].

N-acetil-ß-D-glucosaminidasa (NAG)

NAG es una enzima lisosomal de aproximadamente 200 KDa, sintetizada principalmente en el túbulo proximal renal. es la glucosidasa más activa en los lisosomas de las células tubulares proximales, y un aumento en su actividad en la orina orienta a daño tubular renal, ya que presenta un peso molecular alto, lo cual se opondría a la fitración del glomérulo manifestandose principalmente en el daño de estas estructuras[23].

Niveles elevados de NAG indican lesión tubular, pero quizás como resultado de un incremento en la actividad lisosomal sin un daño celular específico. Su utilidad se ha visto incrementada durante una enfermedad renal activa[22].

Se ha observado que en pacientes con IRA de diferentes etiologías (cirugía cardíaca, sepsis), existe un alza de los niveles urinarios de NAG, proporcional a la severidad del daño renal. Sin embargo, al determinar la capacidad predictiva del desarrollo de IRA mediante análisis ROC, se observó que NAG tiene una baja sensibilidad, por lo que su potencial utilidad como biomarcador único sería limitada[6].

Molécula de lesión renal 1 (KIM-1)

La molécula de lesión renal 1 es una glucoproteína transmembranaria de tipo 1 que interviene en la conversión de las células en fagocitos y desempeña un papel en la respuesta inmunitaria a la lesión. Se expresa principalmente en linfocitos T en condiciones normales, y está relacionada a la activación de linfocitos T8[6,29,33].No es detectable en el epitelio y parénquima renal normal, como tampoco en orina de individuos sin alteración renal, pero presenta valores altamente elevados en humanos con daño de las celulas epiteliales tubulares renales luego de una injuria tóxica o isquémica[8,46]

La presencia de KIM-1 en orina es altamente específica para daño renal. No existe algún otro órgano que pueda expresar este biomarcador a un grado tal que pueda influir o modificar su excreción renal[23].

KIM-1 representa un biomarcador prometedor para el diagnóstico temprano de lesión renal aguda, ya que su concentracion urinaria se incrementa significativamente 12 horas despues del incio de un daño isquemico en el riñon , siendo mucho mas precoz que la creatinina o que el ácido úrico[47].

También se ha demostrado que puede ser de utilidad en el diagnóstico temprano y discriminatorio de injuria renal aguda secundaria a necrosis tubular renal[8]

Incluso se piensa que se encuentra relacionada en procesos de regeneración luego de daño epitelial. Es predictiva para daño tubular y pudiera ser la mejor combinación con otros biomarcadores para lograr un diagnóstico efectivo de esta patología, no solo para indicar el daño y quien pudiera padecerlo, sino para determinar la localizacion de la lesión.

Incluso puede ser efectiva en determinar la toxicidad de un fármaco, y es en la actualidad el único biomarcador de daño renal aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para detectar farmacotoxicidad en le desarrollo de nuevos medicamentos[22,48].

Uso en pediatría

En un estudio de caso control con 40 niños sometidos a un bipass cardiopulmonar, los niveles urinarios de KIM-1 se elevaron significativamente en los 20 casos que desarrollaron IRA, luego de las 12 horas post-bypass, demostrando su utilidad en la predicción de esta patología en la edad pediátrica[49].

Como limitación en su uso, KIM-1 no es detectable en plasma, puesto que se libera desde las células del túbulo proximal hacia la orina en IRA, por lo que su deteccion en niños continentes o con algun trastorno que impida la micción se veria afectada[6].

Existe mucha investigación sobre este biomarcador que arrojará proximamente más detalles para su aplicación en el IRA.

Lipocalina gelatinasa asociada a neutrófilos (NGAL)

NGAL surge como uno de los biomarcadores que tienen mayor futuro en el diagnóstico del IRA.

Es una proteína de 25 kDa que en condiciones fisiológicas es sintetizada en el túbulo proximal renal, tubo digestivo y pulmón. Aunque la actividad biológica de NGAL todavía es controversial, es conocido que es capaz de unirse a sideróforos (proteínas transportadoras de hierro) e inhibir el ingreso de hierro a la célula. Debido a esto, participa en la inmunidad innata por una acción bacteriostática por disminución del aporte de hierro a las bacterias[6].

En el contexto clínico NGAL se puede detectar en plasma y orina. Actualmente se dispone de varios métodos para su medición, como técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) y turbidimetría; esta última permite una determinación rápida, en menos de 1 hora de hecho el analisis[6, 50-51].

En circunstancias normales, tan solo puede identificarse en el plasma y en la orina una cantidad pequeña de NGAL. Sin embargo, en respuesta a una IRA, la NGAL es liberada con gran rapidez (en un plazo de 2 h), con lo que sus concentraciones aumentan de forma drástica, mucho antes que la creatinina (48 horas antes)[33]

Debido a esto es el biomarcador más precoz en detectar daño renal, ya que supera con creces el tiempo en el que sus antecesores e incluso otros marcadores de lesión renal son capaces de detectar esta enfermedad, dando un periodo de tiempo en el cual se pueden tomar desiciones oportunas para mejorar el desenlace de la misma.

NGAL ha sido identificado como la molécula más rápida en detectarse en diversos modelos tanto humano como animales de IRA tóxico e isquémico, y sus niveles se elevaron a las pocas horas de iniciado el daño, tanto su concentración sérica como la plasmática., siendo un marcador que cobra interés como predictor temprano de necrosis tubular aguda e isquemia[52]

Ha sido evaluada en distintos estudios principalmente en pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) como predictor temprano de IRA, en

los cuales elevaciones tan tempranas como 2 horas luego de la admisión se correlacionaron con la aparición de injuria renal 24 a 72 horas luego de la medición inicial[7]. Ha mostrado buenos resultados al diagnosticar esta etiología en pacientes con cirugía cardiaca, trasplante renal, nefropatía por contraste, síndrome urémico hemolítico y estancia en la unidad de cuidados intensivos o lesión renal crónica, nefritis lúpica, glomerulonefritis, obstrucción, displasia, enfermedad poliquística renal, dentre otras, logrando evaluar precozmente estas patologías[23].

Además, la NGAL en el suero y también en la orina muestra una intensa asociación con la mortalidad o el reingreso hospitalario en la Insuficiencia cardiaca aguda y la crónica, lo cual constituye un valor añadido de este parámetro, que va más allá del que aportan los péptidos natriuréticos y otros índices renales[33]

En estudios comparativos entre el NGAL y la creatinina, un elevado porciento de pacientes (20%) tenían niveles elevados de NGAL en ausencia de una pérdida de la función excretora del riñón. Esta condición antes indetectable, IRA subclínico, fue asociada con incremento del riego de mortalidad y necesidad de terapia de remplazo renal, comparados con los pacientes en los que los niveles de creatinina sérica no se elevaron. Notablemente, incluso pacientes con una pérdida significativa de la función renal, este biomarcador también dio información pronóstica sobre la enfermedad[53].

Por lo expresado anteriormente las capacidades del NGAL como biomarcador en el IRA son elevadas, incluso pudiendo revolucionar la definición del diagnóstico de esta patología con la definición de IRA subclínico.

Debido a estas características y a un aumento de los estudios que demuestran las ventajas de la misma, NGAL ha sido definida como una versión de la troponina, pero esta vez del IRA a nivel global[49].

Por lo que el uso de este biomarcador pudiera revolucionar el concepto actual del IRA, ya que al ser tan precoces, específicos y sensibles, permiten conocer el estado de la enfermedad mucho antes que los métodos y clasificaciones actuales de la misma[23,54-55].

Como principal desventaja de este biomarcador está que sus niveles se elevan también en modelos experimentales de sepsis y de inflamación sistémica, lo que sugiere que su liberación en el sistema urinario es una importante respuesta del riñón a la infección sistémica y a la infección urogenital local. Esto ha sido considerado una limitación importante para el uso del NGAL, especialmente en cuanto a su rendimiento diagnóstico durante la IRA séptica[56-57].

Pero en estudios (Aydogdu et al y Martensson et al.) solo el NGAL plasmático aumentó en inflamación debido a sepsis, mientras su homólogo urinario solo aumentó en la presencia de IRA, demostrando que el NGAL urinario solo se eleva cuando hay un daño en el túbulo proximal renal. Esto reduciría la efectividad del NGAL plasmático para la determinación de esta enfermedad[56,58]

Uso en pediatría

Es el biomarcador más estudiado y validado en el IRA de edades pediátricas, mostrando en la literatura una gran eficacia en este aspecto, y posicionándose como uno de los mejores predictores de morbimortalidad en el IRA infantil[59-60].

El diagnóstico de IRA por NGAL se ha visto validado en múltiples estudios en la edad pediátrica viéndose aplicado principalmente a cirugías cardiacas. En estudios realizados a niños que pasaban por un bypass cardiopulmonar, la elevación de los niveles de NGAL se pudo observar a las 2 horas de realizarse la cirugía en los pacientes que desarrollaron IRA posteriormente con una elevada eficacia para diagnosticar esta patología.

Incluso el aumento de NGAL provee una relación entre la predicción de situaciones adversas en el IRA pediátrico tras cirugía cardiaca, como fueron la duración de la estancia hospitalaria, duración de la ventilación mecánica, necesidad de diálisis y mortalidad[61]

Estudios ha demostrado una variación en la concentración de NGAL en específicos rangos de edades, siendo mucho más alto dentro de los 10-18 años que comparado con los de 3-9 años, pudiendo considerarse una desventaja para su aplicación en estas edades, aunque otros estudios plantean resultados contradictorios[48].

Se presenta un futuro prometedor para este marcador debido a su posible aplicación a la patología nefrológica presente en la práctica diaria de pediatras y nefrólogos infantiles, aunque sean necesarios más trabajos al respecto para sentar unas bases más sólidas y llevar su uso a la práctica clínica habitual.

Los biomarcadores más recientes prometen identificar precozmente a los pacientes con riesgo de IRA, al diagnosticarla antes que las pruebas convencionales, indicar la necesidad de iniciar tratamiento y pronosticar el riesgo de progresión a ERC. El objetivo es que con este enfoque y las intervenciones más oportunas puedan mejorarse los resultados de los pacientes con IRA. La disponibilidad de estos nuevos biomarcadores y la evaluación de las combinaciones simultáneas de biomarcadores funcionales y de daño tisular puede ayudar a estratificar a los pacientes en 4 subgrupos: ningún cambio en los biomarcadores, solo cambios en los biomarcadores funcionales, solo cambios en los biomarcadores de daño o cambios en los 2 biomarcadores funcionales y de daño. Esta nueva forma de abordaje permite la identificación de una nueva categoría de pacientes con IRA, llamada «IRA subclínica» y representada por un aumento de los marcadores de daño sin una pérdida simultánea de la función renal.

Sobre la base de este nuevo marco conceptual se ha recomendado una modificación de los criterios KDIGO para incorporar el uso de marcadores de daño renal, además de la creatinina sérica, la TFG y la diuresis[53,57]

Estos biomarcadores renales detectan IRA con elevada sensibilidad y especificidad, siendo en algunos de ellos, especialmente NGAL., más precoces que la creatinina, ya. que se expresa dentro de las primeras 2 horas después del daño renal. Junto con esto, también serían predictores de pronóstico en el paciente crítico[6].

Uso conjunto de biomarcadores

Debido a las ventajas y limitaciones de cada biomarcador, además de las diferencias entre las distintas etiologías de IRA, se ha propuesto que el uso conjunto de biomarcadores (incluyendo a la creatinina) permitiría mejorar la capacidad de pesquisar y estratificar IRA .El uso de creatinina más NGAL o creatinina más KIM-1 permite predecir el desarrollo de muerte o requerimientos

de tratamiento con mejor precisión que por separado, logrando estratificar a los pacientes según su riesgo de desarrollo de los eventos[6,8,47].

Esto es importante en el IRA infantil ya que al realizar un diagnóstico precoz, estamos elevando las posibilidades del paciente de realizar a tiempo una terapia o tratamiento que pudiera reducir el riesgo de llegar hasta la insuficiencia renal crónica que provoca detrimento de la calidad de vida de estos pacientes y en muchas ocasiones la muerte.

Conclusiones

La creatinina sérica, la tasa de filtrado glomerular y la medición de la diuresis son los marcadores de daño renal más usados para el diagnóstico de injuria renal. En la edad pediátrica presentan limitaciones relacionados con el peso, la talla y la edad, por lo que para minimizar dichas limitaciones se han identificado nuevos biomarcadores como la Interleucina 18 (IL-18), la N-acetil-ß-D-glucosaminidasa (NAG), la molécula de lesión renal 1 (KIM-1). Los que presentan mayor posibilidades por ser más sensibles y específicos son la Cistatina C y la lipocalina gelatinasa asociada a neutrófilos (NGAL) el cual es el más estudiado y validado a estas edades. A pesar de las evidentes ventajas de estos nuevos biomarcadores, todavía no se ha identificado el marcador ideal, es de consenso en la literatura la necesidad de más trabajos que validen su uso de manera aislada o combinándolos entre si o con los tradicionalmente usado para sentar bases más sólidas y llevar su uso a la práctica clínica habitual.

Referencias Bibliográficas

1. Espino Hernández M. Nefrología orientada a Atención Primaria. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2016. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2016. p. 133-43. Disponible en

https://www.aepap.org/sites/default/files/3s.2_nefrologia_orientada_a_ap.pdf

2. Espinosa L. ,Valoración de la función renal Pediatr Integral 2017; XXI (8): 549–555. Disponible en

https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/.../n8-549-555_RB-Espinosa.pdf

3. Castellanos Y. , Fong J. , Vazquez J. , Oliva J Marcadores de daño renal en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica. , MEDISAN 2018; 22(2):142. Disponible en http://scielo.sld.cu/pdf/san/v22n2/san04222.pdf

4. Ibars Z. , Ferrando S. , Marcadores clínicos de enfermedad renal. Indicación e interpretación de las pruebas complementarias. Recogida de muestras y análisis sistemático de la orina. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:1-19. Disponible en

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01_marcadores_enf_renal.pdf

5. Oyola Uba Maria Eugenia. De la clínica a la bioquímica Biomarcadores en daño renal agudo. Curso Intracongreso: Emergencias. 72º Congreso Argentino de Bioquímica: Del 22 al 25 de Agosto de 2017 Hotel Panamericano Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Acta bioquím. clín. latinoam. [Internet]. 2017 . 51(1): 153-157. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000100022&lng=es.

6. Toro L. , Romero C. , Michea L. , Biomarcadores de injuria renal aguda. Revista Chilena de MediCina intensiva 2015; vol 30(2): 67-74. Disponible en

www.medicina-intensiva.cl/revistaweb/revistab/2015
2/files/assets/.../publication.pdf

7. Roldán-Giraldo JS, Tovar-Arboleda P, Nieto JF. Diagnóstico Temprano de Injuria Renal Aguda: Nuevos Biomarcadores Nefrología Argentina 2015;13(2):93-96. Disponible en

https://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2016/volumen14_1/6.pdf

8. Antón Gamero M, Fernández Escribano A. Daño renal agudo. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:355-71. [PDF] Daño renal agudo - Asociación Española de Pediatría . Disponible en https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/22_dano_renal_agudo.pdf

9. Anton M. , Garcia E. Unidad 6 Daño renal agudo As. Esp. Pediatr. 2018. Disponible en https://continuum.aeped.es/.../Material_descarga_unidad_6_patologia_nefrologica.pd

10. Sterling M. , Al-Ismaili Z. , McMahon K. , Piccioni M. , Pizzi M. , Mottes T. , et. al.Urine biomarkers of acute kidney i njury i n noncritically ill, hospitalized children treated with chemotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2017;64:e26538. Disponible en https://doi.org/10.1002/pbc.2653

11. P. Touza-Pol , C. Rey-Galán , J. Medina-Villanueva, P. Martinez-Camblor J. López-Herce Daño renal agudo grave en niños críticos: epidemiología y factores pronósticos. n Pediatr (Barc). 2015;83(6):367---375 Disponible en http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.01.009

12. Srinivasa S., Reshmavathi V.*, Srividya G. S. A comparison of pRIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in pediatric intensive care unit patients Int J Contemp Pediatr. 2016 May;3(2):398-402DOI: Disponible en http://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20161022

13. Gist K. , Goldstein S. , Wrona J. , Alten J. , Basu R. , Cooper D. , Soranno D , et. al. Kinetics of the cell cycle arrest biomarkers (TIMP-2*IGFBP-7) for prediction of acute kidney injury in infants after cardiac surgery Pediatr Disponible en Nephrol (2017) 32:1611–1619 DOI 10.1007/s00467-017-3655-y

14. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017 [internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018 [citado 10 febrero. 2019]. Disponible en: Disponible en http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario_2017_electronico-1.pdf

15. Saura-Hernandez MC. Fallo renal agudo en el niño En:Alfonso-Guerra JP, editor. Nefrologia. La Habana, 2016 ECIMED pp. 484-493

16. Brito E., Rodríguez S. , Saura M. ,Pérez S. , IRA. Ariz O, Capote M Enfermedad renal crónica en Pediatría, su seguimiento en la Consulta de progresión Revista acta medica centro Vol 11 numero 4 , 2017. Disponible en

www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/837/1092

17. Tyden J, Herwald H, Hultin M, Wallden J, Johansson J. Heparin-binding protein as a biomarker of acute kidney injury in critical illness. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2017. Disponible en

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28585315

18. Carrillo-Esper R, Peña-Pérez C. , Biomarcadores de lesión renal aguda: la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) Rev Invest Med Sur Mex, 2014; 21 (1): 14-18 Rev Invest Med Sur Mex, Enero-Marzo 2014; 21 (1): 14-18. Disponible en

www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2011/cc116p.pdf

19. Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:21-35. Disponible en

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/02_evaluacion_basica_fr.pdf

20. Güneşa A. , Aktara F. , Tana I, Dr. Sökerb M. , Ulucaa U. , Balıka H. , Mete N. , Niveles de moléculas de detección temprana de daño renal en la orina en niños con deficiencia de vitamina B12 Comunicaciones breves / Arch ArgentPediatr 2016;114(5):448-457. Disponible en www.scielo.org.ar/pdf/aap/v114n5/v114n5a14.pdf

21. Rodriguez M. , Diez L. , Vaquero j. , Rodriguez D, Biomarcadores en el diagnóstico de las patologías renales. 2010. Disponible en https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/1072/1069

22. Uwaezuoke SN. The role of novel biomarkers in childhood idiopathic nephrotic syndrome: A narrative review of published evidence. Int J Nephrol Renovasc Dis 2017;10:123-8. Disponible en

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5459980/

23. Terán González JO, Rosales Rodríguez ML, Corral Carrillo MA, Ramírez del Pilar R,M. Mejía A, López Alferez R, Sánchez Ávila E, Mijangos Huesca FJ. Nuevos biomarcadores de daño renal agudo 2012. Journal of Critical Care 2012; Vol.Disponible en

www.pemex.com/servicios/salud/TuSalud/.../Revista2/ART.OR.-biomarcadores.pdf

24. Barba J. Marcadores de índice de filtración glomerular: Cistatina C. Rev Mex Patol Clin, Vol. 55, Núm. 3, pp 149-156 • Julio - Septiembre, 2008. Disponible en

www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2008/pt083e.pdf

25. Bargnoux A. , Kuster N. , Cavalier E. , Pieroni L. , Souweine J. , Delayane P. , Cristol J. Serum creatinine: advantages and pitfalls J Lab Precis Med 2018;3:71 Disponible en http://dx.doi.org/10.21037/jlpm.2018.08.01

26. C. Ichai, C. Vinsonneau, B. Souweine et al., “Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies),” Annal s of Inte n sive C are, vol. 6, no. 1, p. 48, 2016. Disponible en

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27230984

27. Wang K. ,Xie S. ,Xiao K., Yan P,1 Wanxue H., Xie L. Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury Hindawi BioMed Research International Volume 2018, Article ID 6937947, 7 pages https://doi.org/10.1155/2018/6937947

28. Arango P. Flashes novedosos en pediatría Nuevos marcadores de daño renal infantil ¿Mejora la NGAL nuestra práctica diaria? canarias pediátrica • vol. 41, nº2 2017. Disponible en

https://portal.scptfe.com/nuevos-marcadores-de-dano-renal-infantil-mejora-la-ngal-nu...

29. León-Ponce M. , Briones-Garduño J. , Carrillo-Esper R,Moreno-Santillán A. , Pérez-Calatayud A. Insuficiencia renal aguda (IRA) clasifiación, fiiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. Revista Mexicana de Anestesiología >Año 2017, No. 4 Disponible en

www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76132

30. Nakhjavan-Shahraki B. , , Yousefifard M. ,Ataei M. , Baikpour M. , Ataei F. , Bazargani B. et al Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis BMC Nephrology (2017) 18:120 DOI 10.1186/s12882-017-0539-0

31. Bagher S. , Einollahi N. , Goodarzi M. , Tatari H. , Moradi-Sardareh H. , Sheikh N. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, Cystatin C and Matrix Metalloproteinase-9 as Possible Biomarkers in Early Detection of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2018 Apr, Vol-12(4): BC05-BC09

32. Gainza F.Insuficiencia Renal Aguda Hospital Universitario de Cruces. 2017.18:34:41. Disponible en www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-158

33. Nuñez J. , Miñana G. , Santas E. , Bertomeu-GOnzalez V. , Síndrome cardiorrenal en la insuficiencia cardiaca aguda: revisando paradigmas Rev Esp Cardiol. 2015;68:426-35 - Vol. 68 Núm.05 DOI: 10.1016/j.recesp.2014.10.016

34. Pereira-Rodruiguez J. Síndrome cardiorrenal Cardiología del adulto – Revisión de temas 541-638 Vol. 24. Núm. 6.Noviembre - Diciembre 2017 DOI: 10.1016/j.rccar.2017.05.019

35. Bagheri S, Esmaeeli M, Ravanshad Y, Azarfar A, Foroutan A, Ravanshad S, et al. Cystatin C as a biomarker of acute kidney injury in a group of critically ill children in a pediatric intensive care unit. J Renal Inj Prev. 2018;7(4):259-263. doi: 10.15171/jrip.2018.58

36. Benavides-Couto A, Navarro J. Cistatina C como marcador de función renal: una alternativa. Revista Finlay [revista en Internet]. 2018; 8(4):[aprox. 1 p.]. Disponible en: http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/663

37. Medina-Arnaudo G. , Luján P. ,Chiurchiu C. , De la FuenteJ. , Capra R. ,Evaluation Of Equations Using Cystatin C For Estimation Of The Glomerular Filtration Rate In Healthy Adult Population Of Canidates For Kidney Donors Revista de la Facultad de Ciencias MÚdicas 2017; 74(3): 243-250. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29890099

38. Constantin, C. Varela, S. Del Castillo, F. Romeo, E. Guzzetti, P. Citerrio Cistatina C como predictor de síndrome cardiorrenal y mal pronóstico en pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda y función renal normal Rev Argent Cardiol., 84 (2016), pp. 15-20 http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i1.7649

39. Zúñiga Romero NE, Ponce Rosas ER, Jiménez Galván I, Acevedo Giles O, Vicenteño Ayala H. Determinación de Cistatina C como factor pronóstico de la función renal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 Archivos en Medicina Familiar Artículo Original 2016 Vol.18 (3) 55-63. Disponible en www.medigraphic.com/pdfs/medfam/amf-2016/amf163b.pdf

40. Azarfar A, Esmaeeli M, Ravanshad Y, Bagheri S, Khodashenas E, Ghane-Sharbaf F, et al. Hypercalciuria following ceftriaxone a fact or myth. J Renal Inj Prev. 2015; 4:101-3. doi: 10.12861/jrip.2015.20

41. Azarfar A, Esmaeeili M, Farrokh A, Alamdaran A, Keykhosravi A, Neamatshahi M, et al. Oral midazolam for voiding dysfunction in children undergoing voiding cystourethrography: a controlled randomized clinical trial. Nephrourol Mon. 2014;6:e17168. doi: 10.5812/ numonthly.17168.

42. Akinbodewa AA, Okunola O. Concomitant gentamicin induced nephrotoxicity and bilateral ototoxicity. Niger J Clin Pract. 2016;19:563-566. doi: 10.4103/1119-3077.183312.

43. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:1301–11. Disponible en A basic science view of acute kidney injury biomarkers. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:1301–11

44. Ricart Álvarez E. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN EDAD PEDIÁTRICA. Sesión Clínica Jueves, 24 de noviembre de 2016

45. Chávez-Hernández B. , Alcántara-Gress T. , Juárez-Pichardo, Ulibarri-Hernández A. Lineamientos diagnósticos y terapéuticos en el paciente con lesión renal aguda. Revisión basada en evidencia Rev Mex Anest Vol. 40. No. 3 Julio-Septiembre 2017 pp 195-206

46. Awdishu L. , Wu S. , Acute Kidney Injury CCSAP 2017 Book 2 • Renal/Pulmonary Critical Care

47. Samuel N. Uwaezuoke, Adaeze C. Ayuk, Vivian U. Muoneke, Ngozi R. Mbanefo Chronic Kidney Disease in Children: Using Novel Biomarkers as Predictors of Disease Saudi J Kidney Dis Transpl 2018;29(4):775-784

48. Greenberg JH1,2, Parikh CR3,4.Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of AKI in Children: One Size Does Not Fit All.Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Sep 7;12(9):1551-1557. doi: 10.2215/CJN.12851216. Epub 2017 Jun 30.

49. Jefferies J. , Devarajan P. , Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery Prog Pediatr Cardiol. 2016 June ; 41: 9–16. doi:10.1016/j.ppedcard.2016.01.011

50. Martin P. Nefropatía inducida por contraste intravenoso. Eficacia comarativa en la prevencion de la aplicación de un protocolo de hiIRAtacion intravenosa y oral. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. Febrero 2016

51. Valverde M, Menéndez J, Olivari D, Scalone P, Rocca A., Acle S et al . Síndrome Hepatorrenal: abordaje clínico y estrategia terapéutica. Arch. Med Int

[Internet]. 2014 Mar [citado 2019 Mar 07] ; 36(1): 17-27. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2014000100004&lng=es.

52. Obermuller N, Geiger H, Weipert C, Urbschat A. Current de-¨ velopments in early diagnosis of acute kidney injury. Int Urol Nephrol 2014; 46(1): 1-7

53. Devarajan P., Murray P. , Biomarkers in Acute Kidney Injury: Are We Ready for Prime Time? Nephron Clin Pract. 2014; 127(1-4): 176–179. Published online 2014 Sep 24. doi: 10.1159/000363206

54. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, Chawla LS, Cruz D, Ince C, Okusa MD, workgroup A. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. Kidney Int 2014; 85: 513–21.

55. Hjortrup PB, Haase N, Treschow F, Moller MH, Perner A. Predictive value of NGAL for use of renal replacement therapy in patients with severe sepsis. Acta Anaesthesiol Scand 2015; 59: 25–34.

56. Mårtensson J, Bellomo R. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. Blood Purif. 2014;37:304–10.

57. Lombi F,∗, Muryan A., Canzonieri R y Trimarchi H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿ paradigma o evidencia n e f r o l o g i a 2 0 1 6; 3 6(4):339– 346 http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.012

58. Aydogdu M. , Gursel G. , Sancak B. , Yeni S. , Sari G. , Tasyurek S. , et. al. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients Disease M arke rs 34 (2013) 237–246

59. Mishra OP, Rai AK, Srivastava P, Pandey K, Abhinay A, Prasad R et al. Predictive ability of urinary biomarkers for outcome in children with acute kidney injury. Pediatr Nephrol 2017; 32:521-527

60. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. Ann Clin Biochem. 2014;51:335–351. [PMC free article] [PubMed]

61. Bojan M, Vicca S, Lopez-Lopez V, et al. Predictive performance of urine neutrophil gelatinase associated lipocalin for dialysis requirement and death following cardiac surgery in neonates and infants. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9:285–294. [PubMed: 24262504]

ç