

## Daño renal agudo en cáncer infantil

Montserrat Antón Gamero

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

### RESUMEN

El daño renal agudo (DRA) es un efecto adverso frecuente en los niños con cáncer que puede condicionar la eficacia del tratamiento y la evolución de la enfermedad. Generalmente, el DRA se presenta en estadios leves y reversibles, pero su existencia aumenta la morbimortalidad y empeora el pronóstico a largo plazo. El principal mecanismo patogénico es la nefrotoxicidad de la quimioterapia y tratamientos adyuvantes, junto con el síndrome de lisis tumoral. La presentación clínica es variada y en ocasiones silente, por lo que es necesario identificar a los niños con riesgo aumentado para iniciar precozmente medidas de prevención y tratamiento, especialmente en los que reciben altas dosis de metotrexato.

### Palabras clave:

Daño renal agudo, cáncer, metotrexato, síndrome de lisis tumoral.

### Correspondencia:

Email: monangas@gmail.com

Recibido 6/8/21. Aceptado 27/8/21

### INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de nuevos fármacos quimioterápicos más eficaces y el avance en los cuidados de soporte han incrementado la supervivencia de los niños con cáncer<sup>1,2</sup>. Sin embargo, es más frecuente la morbilidad asociada al tratamiento y a la evolución de la propia enfermedad, circunstancias que condicionan la calidad de vida a largo plazo<sup>3,4</sup>.

El daño renal agudo (DRA) es uno de los numerosos efectos adversos que los pacientes con cáncer pueden presentar durante la evolución de la enfermedad<sup>5</sup>. Su aparición puede disminuir la eficacia del tratamiento quimioterápico, ya que obliga a un ajuste de la dosis y, en ocasiones, a su retirada para optar por otra línea de tra-

tamiento debido a la menor eliminación renal del fármaco y al incremento del riesgo de toxicidad sistémica<sup>6</sup>. Además, puede limitar el acceso de los pacientes en ensayos clínicos con nuevos fármacos, ya que la enfermedad renal suele ser un criterio de exclusión<sup>7</sup>.

Su incidencia en niños es más elevada que en la edad adulta y, aunque los estudios epidemiológicos muestran una gran variabilidad, la incidencia acumulada alcanza más del 50 % en el primer año del diagnóstico del cáncer<sup>8</sup>. Generalmente se presenta en estadios leves y reversibles, pero hasta un 7,7 % necesitará tratamiento renal sustitutivo<sup>8</sup>. La mitad de los episodios se producen en las dos primeras semanas tras el diagnóstico del cáncer<sup>8</sup>.

El DRA en los pacientes con cáncer aumenta la estancia hospitalaria y la mortalidad<sup>9,10,11</sup>, incrementando también el riesgo de padecer enfermedad renal crónica (ERC), que afecta a uno de cada 5 niños supervivientes<sup>8</sup>.

El mecanismo patogénico principal es la nefrotoxicidad, no solo por quimioterápicos sino también por antibióticos, antifúngicos, antivirales y otros tratamientos adyuvantes<sup>12</sup>. Puede asociarse a afectaciones parenquimatosas como la infiltración tumoral o la necesidad de nefrectomía, como en el tumor de Wilms<sup>13,14</sup>. También puede estar ocasionado por situaciones de hipovolemia en el contexto de deshidratación, caquexia o shock séptico. Las causas obstructivas son menos frecuentes y pueden ser secundarias a la infiltración de la vía urinaria por el tumor u obstrucción por cálculos.

La nefrotoxicidad de los diferentes quimioterápicos debe ser conocida por el pediatra, ya que las manifestaciones clínicas son variadas<sup>15</sup>.

Es característico el DRA por la nefropatía por cristales del metotrexato y en el síndrome de lisis tumoral (SLT) que generalmente cursa de forma asintomática con elevación brusca de la creatinina sérica y diuresis conservada. Los cristales pueden producir lesión directa en el túbulo proximal y distal, depósito intersticial medular y cortical y obstrucción tubular del asa de Henle<sup>16</sup>. La tubulopatía de los platinos, ifosfamida y vincristina puede estar asociada o no a DRA, que generalmente es reversible. Se presenta con un déficit de concentración urinaria, apareciendo poliuria y trastornos electrolíticos que emulan tubulopatías que van desde una disfunción tubular proximal aislada a un síndro-

me de Fanconi florido, alteración de la reabsorción distal de magnesio que ocasiona una hipomagnesemia refractaria y diabetes insípida nefrogénica<sup>17,18</sup>. Menos frecuente es la lesión glomerular de la doxorubicina y de los fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) como el bevacizumab con proteinuria, e incluso con lesiones histológicas de glomerulosclerosis focal y segmentaria. También es característica la microangiopatía trombótica de estos fármacos en los que aparece anemia hemolítica microangiopática, trombopenia y DRA con hematuria, proteinuria e hipertensión arterial, aunque en ocasiones la presentación clínica es más larvada y los síntomas muy sutiles<sup>19</sup>. Por último, los nuevos agentes inmunomoduladores producen numerosos efectos adversos inmunomediados, entre ellos DRA por nefritis tubulointersticial que puede asociarse a lesión tubular y glomerular aguda. Desde las primeras semanas hasta meses después del inicio del tratamiento aparecen proteinuria y alteraciones electrolíticas, incluso tras su finalización, y requiere una cuidadosa evaluación de las posibles causas de la lesión renal<sup>20</sup>. (Figura I)

## DIAGNÓSTICO

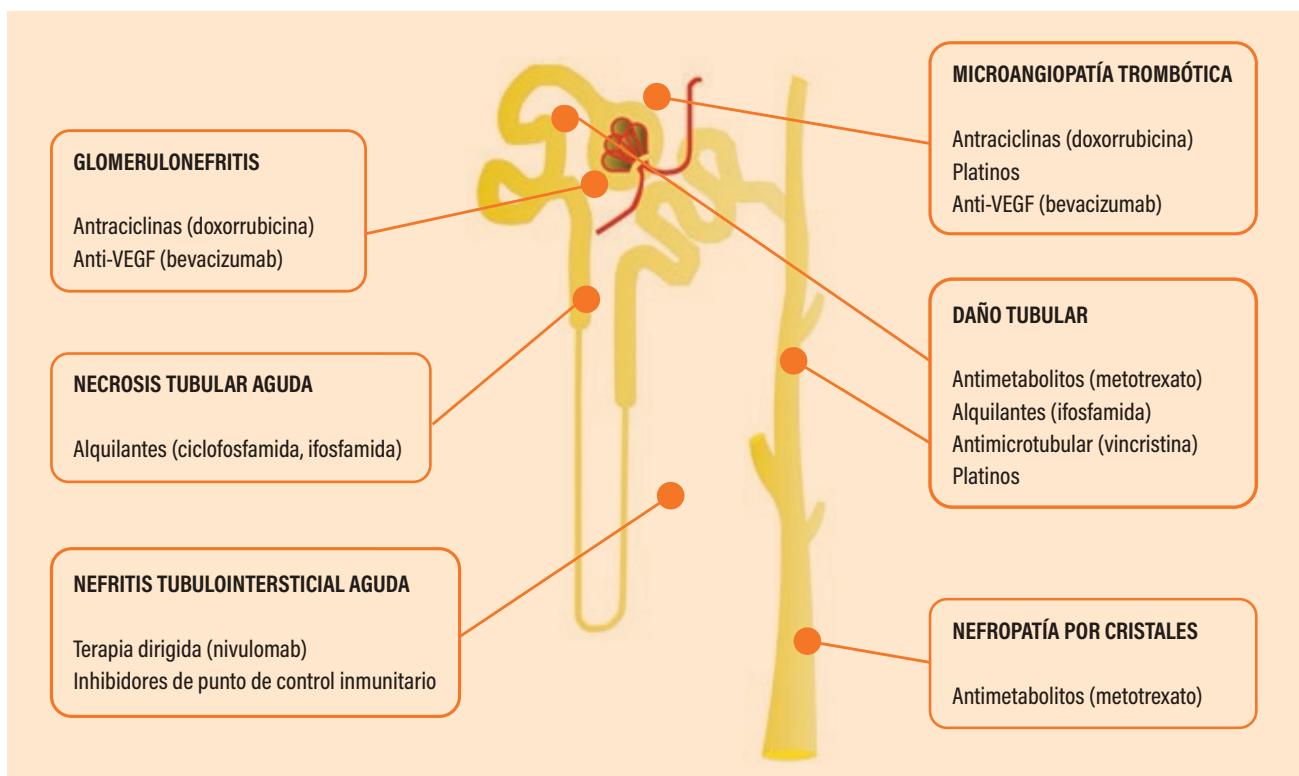
El diagnóstico del DRA se realiza según los criterios recomendados por las guías KDIGO 2012, estableciéndose 3 estadios según la elevación de la creatinina basal y la oliguria<sup>21</sup> (Tabla I). La aplicación de estos criterios tiene algunas limitaciones en los niños con cáncer en los que la creatinina sérica puede estar falsamente descendida por la hiperhidratación y la malnutrición; además, es usual la ausencia de oliguria debida al déficit de concentración urinaria secundario a la frecuente lesión tubular<sup>6,22</sup>. Es habitual el retraso del diagnóstico, ya que el DRA suele ser silente. Por ello, es preciso investigar los factores de riesgo y los posibles eventos de lesión renal incluso antes de que aumenten los niveles de creatinina en sangre<sup>23</sup>. El DRA comprende, por tanto, todo el proceso evolutivo desde que se produce la agresión al riñón hasta que aumenta la creatinina y disminuye el filtrado glomerular (FG), produciéndose el cese de sus funciones y el fallo renal. En las etapas tardías, el tratamiento es de soporte o sustitutivo mientras se recupera la función renal. Sin

**Tabla I.** Criterios KDIGO 2012 de daño renal agudo.

ESTADIO	UN CRITERIO DE ENTRE LOS SIGUIENTES	
1	↑ Creatinina x 1,5 - 1,9 valor basal 7 días* ↑ Creatinina > 0,3 mg/dl en 48 h	Diuresis <0,5 ml/kg/hora en 6-12 h
2	↑ Creatinina x 2-2,9 valor basal	Diuresis <0,5 ml/kg/hora en 12 h
3	↑ Creatinina x ≥3 veces valor basal ↑ Creatinina >4 mg/dl Inicio de tratamiento renal sustitutivo	Diuresis <0,3 ml/kg/hora en >24 h Anuria >12 h

\* Valor de creatinina habitual en la última semana.

**Figura I.** Principales mecanismos patogénicos de daño renal de los quimioterápicos.



embargo, en las etapas precoces es posible evitar y revertir el daño renal. Nuestros esfuerzos deben ir orientados a los momentos iniciales mediante acciones dirigidas de prevención<sup>21</sup>. (Figura II).

Por este motivo, se han buscado marcadores fiables que puedan valorar el riesgo, predecir precozmente la aparición del DRA y establecer un pronóstico. Se han estudiado numerosas sustancias, fundamentalmente en orina, con resultados variables<sup>24</sup>. Varios estudios han ensayado con cierto éxito la utilidad del NGAL (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) para el diagnóstico de la tubulopatía por cisplatino. Son prometedores los resultados de la utilización de la medición urinaria de TIMP-2 (*Tissue inhibitor of metalloproteinases-2*) e IGFBP-7 (*Insulin-like growth factor-binding protein 7*), considerados marcadores de estrés tubular, que se ha comercializado como Nephrocheck<sup>25,26</sup>. Su uso no ha sido validado en niños con cáncer, ya que su aplicación presenta limitaciones, como la ausencia de valores de normalidad, múltiples mecanismos de nefrotoxicidad en estos pacientes y la posible interferencia con estados de inflamación. Otros marcadores, como el índice de angina renal, tampoco han sido validados en niños con cáncer<sup>3</sup>.

## PREVENCIÓN

Para la prevención, han mostrado su utilidad los sistemas de intervención multimodal basados en alertas electrónicas en la historia clínica digital. Estos sistemas alertan al pediatra de la exposición a nefrotóxicos, fundamentalmente antibióticos y contrastes yodados, invitándole a valorar su idoneidad, la creatinina sérica y ajustar la dosis. Así, el proyecto NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action), aplicado a niños con cáncer, consiguió reducir el 49 % la exposición a nefrotóxicos y el 45 % el DRA<sup>27</sup>.

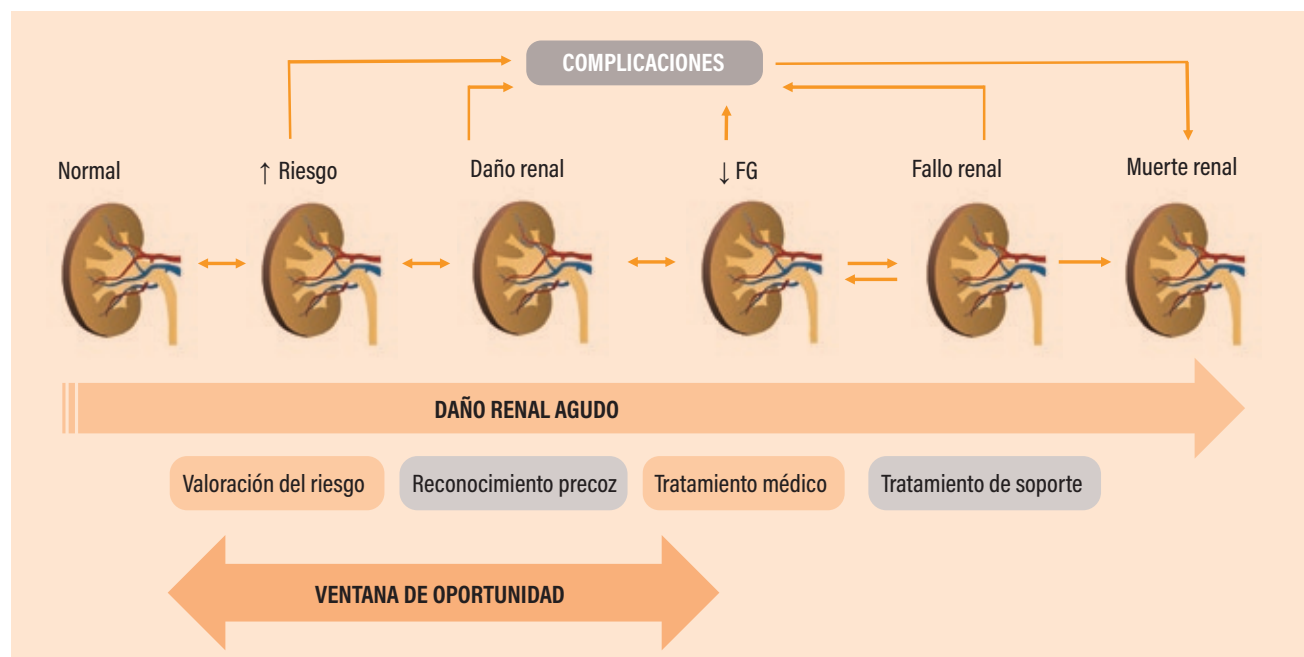
Se recomienda valorar previamente el estado de hidratación de estos pacientes, evitando por una parte la hipovolemia y, por otra, la sobrecarga de volumen mediante el uso juicioso de diuréticos. Además, se debería evitar o minimizar el uso de nefrotóxicos y ajustar la dosis según el valor del FG cuando sea necesario. Respecto a la nefropatía por contraste, es recomendable establecer las medidas de hidratación para su prevención y valorar suspender temporalmente los nefrotóxicos, monitorizando posteriormente la diuresis y los valores de creatinina<sup>26</sup>. No hay evidencia científica sobre la eficacia de los fármacos como la N-acetilcisteína. Finalmente, es preciso valorar la necesidad de soporte hemodinámico para mantener una perfusión renal adecuada y, en casos seleccionados, descartar mediante las pruebas de imagen la posibilidad de una obstrucción de la vía urinaria.

## Daño renal agudo por metotrexato

El metotrexato es un quimioterápico antiproliferativo que interfiere en el metabolismo del folato interrumpiendo el ciclo celular y ocasionando la apoptosis. Se utiliza a dosis altas (superiores a 500 mg/m<sup>2</sup>, hasta 8-12 g/m<sup>2</sup>) en el tratamiento del osteosarcoma y en leucemias y linfomas de alto grado con afectación del sistema nervioso central, junto con el rescate con leucovorín, para evitar la toxicidad irreversible de las células sanas.

Se elimina a altas concentraciones por la orina, lo que limita su solubilidad, que se incrementa notablemente en orinas diluidas y en pH urinarios alcalinos. Producen nefrotoxicidad en el 1,8 % de los niños que lo reciben, con una mortalidad elevada que alcanza el 4 %. La lesión renal se origina fundamentalmente por la precipitación intratubular que ocasiona obstrucción, aunque también existe daño tubular directo, lesión inflamatoria intersti-

Figura II. Modelo evolutivo del daño renal.



cial y vasoconstricción glomerular, todos los cuales contribuyen al DRA. El DRA limita la eliminación urinaria del fármaco y aumenta su toxicidad (medular, neurológica y digestiva), que es tiempo dependiente con importantes efectos secundarios<sup>28</sup>.

Los factores de riesgo para su aparición son la depleción del volumen intravascular con diuresis escasa, orina ácida y daño renal preexistente<sup>18</sup>. Por tanto, con anterioridad a su administración, se recomienda valorar el riesgo de nefrotoxicidad mediante estimación del FG, del estado de hidratación y determinación del pH urinario. Es preciso ajustar la dosis en caso de enfermedad renal y siempre es necesaria la hiperhidratación agresiva entre 2,5-3,5 litros/m<sup>2</sup>/día desde 6-24 horas antes, junto con alcalinización urinaria para conseguir pH en torno a 7 mediante la administración de bicarbonato. Además, hay que realizar controles de creatinina sérica y niveles seriados del fármaco en sangre para detectar precozmente el DRA y ajustar la dosis de rescate de leucovorín. (Tabla II).

Los protocolos de las sociedades científicas elaborados por consenso de expertos recomiendan la monitorización farmacoterapéutica a las 24, 36, 42 y 48 horas, comparar los niveles obtenidos con los esperados, ajustar la dosis de leucovorín y sospechar un posible DRA cuando estén elevados<sup>29</sup>. Los modelos bayesianos predicen precozmente los niveles tóxicos durante la infusión del fármaco, permitiendo modificar la dosis de leucovorín antes de que se produzca un daño celular irreversible.

En caso de intoxicación grave con DRA, además de las medidas de soporte, hay que considerar el inicio de las técnicas de depuración extrarrenal, entre ellas hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración, así como hemo-perfusión con carbón activado basándose en el volumen de distribución y en su unión a proteínas. Aunque la hemodiálisis de alto flujo pudiera ser más efectiva, no se ha

podido establecer una estrategia óptima de manejo, ya que su eficacia está limitada por el efecto rebote<sup>30</sup>. La glucarpidasa es una enzima recombinante que metaboliza eficazmente el metotrexato circulante, aunque no revierte el DRA y precisa continuar el rescate con leucovorín ajustando la dosis e intervalos<sup>29</sup>. Es un fármaco de alto impacto económico, no está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento y se puede administrar como medicamento fuera de indicación, al no ser una indicación recogida en la ficha técnica, gestionado dentro de la red de antidotos de oncología<sup>31</sup>. Las recomendaciones para su utilización están recogidas en guías clínicas y se reserva para aquellos casos con intoxicación por metotrexato con niveles superiores a 2 desviaciones estándar de los esperados y DRA, en las primeras 48-60 horas desde el inicio de la infusión del metotrexato, para evitar toxicidad grave. La experiencia en niños es escasa<sup>32</sup>. Cuando no esté disponible la glucarpidasa, se recomienda el inicio de las técnicas de depuración extracorpóreas.

### Síndrome de lisis tumoral

El SLT es la urgencia oncológica más frecuente. Su incidencia es variable (entre el 4-53 % de los niños con cáncer hematológico), mucho más frecuente en leucemia aguda linfoblástica y linfomas de alto grado. Su mortalidad es elevada y alcanza el 20 %. Se produce por la liberación masiva del contenido celular, bien espontáneamente o tras el inicio de la quimioterapia. Ocasiona trastornos electrolíticos y metabólicos como la hiperuricemia, hipototasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Tiene consecuencias clínicas graves como la hipotensión, arritmias, convulsiones, DRA y muerte. (Tabla III).

El mecanismo patogénico del DRA es la nefropatía por cristales secundaria a la obstrucción tubular por ácido úrico, xantinas y fosfato cálcico, además del daño tubular

**Tabla II.** Prevención y tratamiento de la toxicidad renal por metotrexato.

VALORAR EL RIESGO DE DRA	PREVENCIÓN	MONITORIZAR
Estimar el FG	Ajustar dosis según el FG	Niveles de MTX
Valorar el estado de hidratación	Hidratación agresiva (2,5-3,5 l/m <sup>2</sup> /d)	Rescate con leucovorín guiado
Medir pH urinario	Alcalinizar la orina pH ≈7	FG estimado
Reconocer otros nefrotóxicos		Electrolitos

FG: filtrado glomerular; MTX: metotrexato

**Tabla III.** Criterios de síndrome de lisis tumoral.

ANALÍTICOS (2 EN 24 HORAS)	CLÍNICOS
Hiperuricemia (Ácido úrico > VN edad)	Arritmia cardíaca
Hiperfosfatemia (P >6,5 mg/dl)	Muerte súbita
Hiperpotasemia (K >6 mEq/l)	Tetania
Hipocalcemia (Ca corregido <7 mg/dl)	Convulsiones
	Hipotensión
	Insuficiencia cardíaca
	Daño renal agudo (creatinina x 1,5 / creatinina ↑ 0,3 mg/dl / oliguria 6 horas)

VN: valor normal

directo y el descenso de flujo renal por la liberación de citoquinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno<sup>33</sup>.

Se han establecido unos criterios diagnósticos analíticos y clínicos también aplicables para niños (Cairo Bishop, 2004, modificados en 2011 por Howard)<sup>34</sup>. Se recomienda estratificar en 5 grados el riesgo en los pacientes susceptibles, adecuando los controles clínicos, analíticos y las medidas terapéuticas a la gravedad<sup>35</sup>. (Figura III).

Las medidas básicas de prevención y tratamiento son la hiperhidratación (2,5-3,5 l/m<sup>2</sup>/día) para conseguir una diuresis de 3-4 ml/kg/hora en lactantes y de 100 ml/m<sup>2</sup>/hora en niños, evitando el uso sistemático de diuréticos, que se reserva para situaciones de hiperpotasemia y sobrecarga de volumen<sup>35,36</sup>. La prevención de la hiperuricemia requiere la administración de alopurinol (feboxostat en enfermedad renal e intolerancia al alopurinol) y, en casos de alto riesgo o cuando ya exista hiperuricemia, de rasburicasa (aunque hacen falta más estudios, parece que la dosis única de 0,15 mg/kg intravenosa en niños puede ser eficaz)<sup>37</sup>. Son fármacos muy eficaces para disminuir el ácido úrico en sangre, pero aún son necesarios estudios que demuestren su efecto en la prevención del DRA y SLT. No se recomienda la alcalinización urinaria sistemática ya que, si bien aumenta la solubilidad del ácido úrico, incrementa el riesgo de precipitación de sales de fosfato

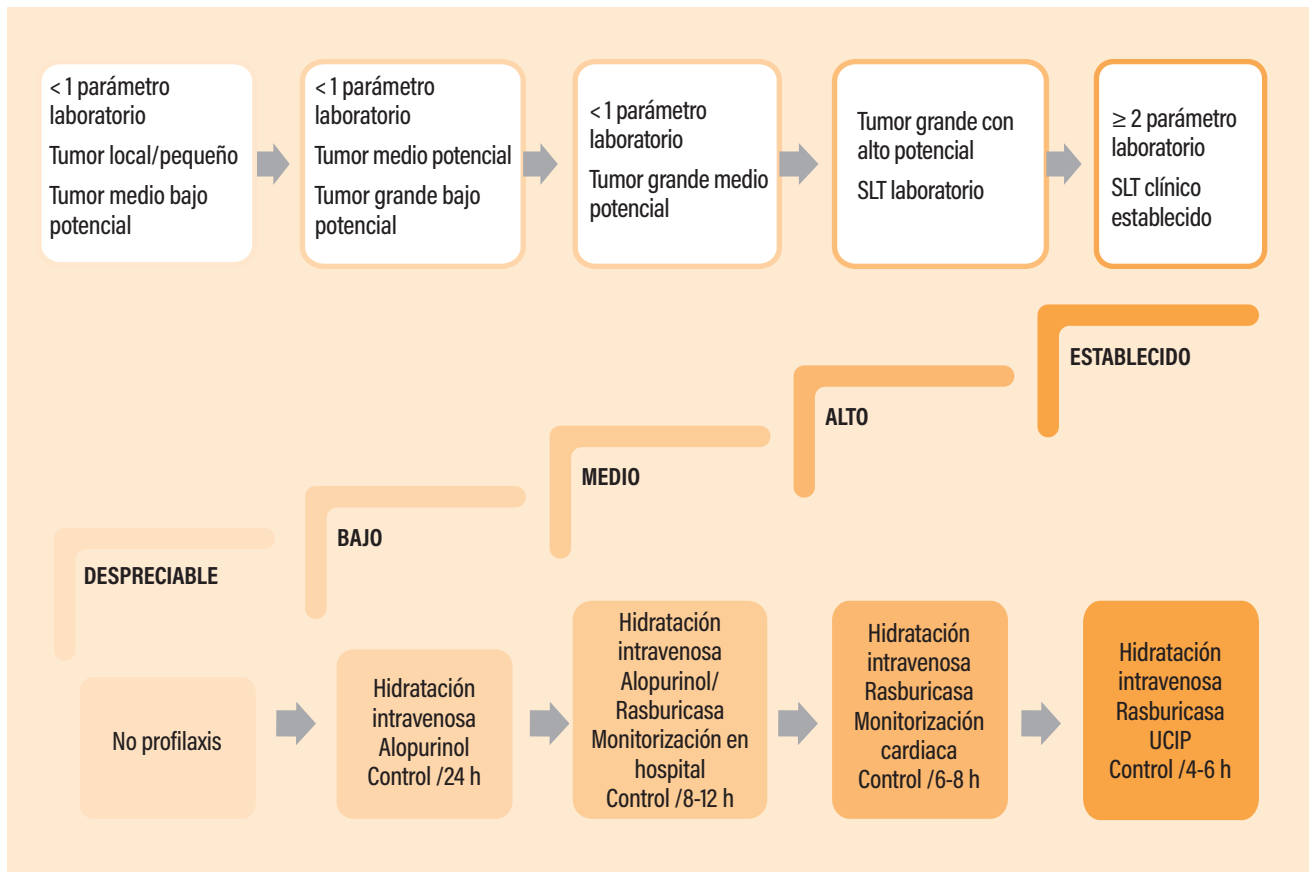
cálcico y de xantinas, por lo que se reserva para aquellas situaciones de acidosis metabólica<sup>38</sup>.

Entre el 40-70 % de los pacientes necesitan tratamiento sustitutivo renal. No existen unas indicaciones exactas para su inicio, aunque, debido al propio mecanismo patogénico y de continua liberación de las sustancias tóxicas, suele iniciarse de forma precoz ante la aparición de sobrecarga de volumen sin respuesta a diuréticos o trastornos electrolíticos graves (hiperpotasemia y hiperfosfatemia)<sup>39</sup>. No se recomienda la utilización de la diálisis peritoneal por la menor capacidad de aclaramiento de moléculas de mediano tamaño. La hemodiálisis aguda y las técnicas lentas continuas son de elección<sup>40</sup>. Cada vez tienen más auge las técnicas híbridas como la hemodiálisis de bajo flujo extendida, aún con escasa experiencia en niños.

### CONCLUSIONES

Es de esperar que en los próximos años cambie la forma de presentación del DRA por el desarrollo de los nuevos quimioterápicos de mecanismo inmunomediado, y que se consigan importantes avances en el diagnóstico y tratamiento del DRA que contribuirán a mejorar la supervivencia de los niños con cáncer<sup>41</sup>. Mientras, el futuro está en nuestras manos con la capacidad de identificar pre-

Figura III. Estratificación del riesgo y ajuste del tratamiento del síndrome de lisis tumoral.



SLT: Síndrome de lisis tumoral.

cozmente a los pacientes susceptibles de sufrir DRA y de instaurar medidas de prevención para evitar su desarrollo o al menos disminuir su gravedad.

El nefrólogo pediátrico tiene que implicarse en el cuidado de los niños con cáncer. Debido a la interrelación entre el cáncer y la enfermedad renal, es deseable adquirir competencias para el tratamiento de las complicaciones nefrológicas de los niños con cáncer, entre ellas DRA, alteraciones del medio interno, hipertensión arterial, SLT, ERC y, además, descubrir los mecanismos fisiopatológicos de la lesión renal de los nuevos tratamientos quimioterápicos inmunomoduladores<sup>1</sup>.

## Financiación

Este manuscrito no ha recibido financiación.

## Agradecimientos

A María Dolores Aumente Rubio, farmacéutica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, por su colaboración en el conocimiento de la farmacoterapéutica del metotrexato.

## Bibliografía

1. Nada A, Jetton JG. Pediatric onco-nephrology: time to spread the word: Part I: early kidney involvement in children with malignancy. *Pediatr Nephrol*. 2020; 27:1-29.
2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Vol. 36, *Cancer Treat Rev*. 2010; 36: 277-85.
3. Basu RK, Kaddourah A, Goldstein SL, Akcan-Arikan A, Arnold M, Cruz C, et al. Assessment of a renal angina index for prediction of severe acute kidney injury in critically ill children: a multicentre, multinational, prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2018; 2(2):112.
4. Haupt R, Essiaf S, Dellacasa C, Ronckers CM, Caruso S, Sugden E, et al. The 'Survivorship Passport' for childhood cancer survivors. *Eur J Cancer*. 2018;102:69-81.
5. Malyszko J, Tesarova P, Capasso G, Capasso A. The link between kidney disease and cancer: complications and treatment. *The Lancet*. 2020; 396:277-87.
6. Porta C, Bamias A, Danesh FR, Dębska-Ślizień A, Gallieni M, Gertz MA, et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. *Kidney Int*. 2020; 98:1108-19.
7. Kitchlu A, Shapiro J, Amir E, Garg AX, Kim SJ, Wald R, et al. Representation of patients with chronic kidney disease in trials of cancer therapy. *JAMA*. 2018; 319:2437-9.
8. Park PG, Hong CR, Kang E, Park M, Lee H, Kang HJ, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Cancer Patients. *J Pediatr*. 2019;208:243-250.e3.
9. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(3):347-54.
10. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med*. 2014; 371(1):58-66.
11. Qin Y, Xu Q, Xu T, Yuan H, Hu F. Clinical characteristics of patients with malignancies combined with acute kidney injury. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8.
12. Santos MLC, Brito BB de, Silva FAF da, Botelho AC dos S, Melo FF de. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol*. 2020;11(4):190-204.
13. Lee JS, Sanchez TR, Wootton-Gorges S. Malignant renal tumors in children. *J Kidney Cancer VHL*. 2015;2(3):84-9.
14. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US); 2021. Consultado 5 julio 2021.
15. Skinner R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. *Pediatric Nephrology*. 2018; 33:215-25.
16. Mulay SR, Anders HJ. Crystal nephropathies: Mechanisms of crystal-induced kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):226-40.
17. McMahon KR, Rassekh SR, Schultz KR, Blydt-Hansen T, Cuvelier GDE, Mammen C, et al. Epidemiologic Characteristics of Acute Kidney Injury During Cisplatin Infusions in Children Treated for Cancer. *JAMA Netw open*. 2020;3(5):e203639.

18. Perazella MA. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1713–21.
19. Campbell GA, Hu D, Okusa MD. Acute Kidney Injury in the Cancer Patient. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:64–71.
20. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int.* 2020;97:62–74.
21. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2:1–138.
22. Thomas ME, Blaine C, Dawney A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015;87:62–73.
23. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: A global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84(3):457–67.
24. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Macedo E, Murugan R, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw open.* 2020;3(10):e2019209.
25. Nalesso F, Cattarin L, Gobbi L, Fragasso A, Garzotto F, Calò LA. Evaluating nephrocheck as a predictive tool for acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020; 13:85–96.
26. Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, et al. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med.* 2019; 57:567–76.
27. Young J, Dahale D, Demmel K, O'Brien M, Geller J, Courter J, et al. Reducing acute kidney injury in pediatric oncology patients: An improvement project targeting nephrotoxic medications. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(8): e28396.
28. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006;11(6):694–703.
29. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist.* 2018;23(1):52–61.
30. Grafft C, Gunderson H, Langman L, Farmer JC, Leung N. High-dose continuous venovenous hemofiltration combined with charcoal hemoperfusion for methotrexate removal. *NDT Plus.* 2011;4(2):87–9.
31. Glucarpidasa | Red de Antídotos [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://redantidotos.org/antidoto/glucarpidasa/>
32. Glucarpidasa | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/glucarpidasa>
33. Russell TB, Kram DE. Tumor lysis syndrome. *Pediatr Rev.* 2020 Jan 1;41(1):20–6.
34. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578–86.
35. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26:2767–78.
36. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJA, Rule S, on Behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015;169(5):661–71.
37. Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W, Benoit D. Acute kidney injury in critically ill cancer patients: An update. *Crit Care.* 2016;20(1).
38. Cheung WL, Hon KL, Fung CM, Leung AK. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context.* 2020;9:1–14.
39. Sanderson KR, Harshman LA. Renal replacement therapies for infants and children in the ICU. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(3):360–6.
40. Raina R, Grewal MK, Blackford M, Symons JM, Somers MJG, Licht C, et al. Renal replacement therapy in the management of intoxications in children: recommendations from the Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (PCRRT) workgroup. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(11):2427–48.
41. Chen H, Busse LW. Novel Therapies for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Reports.* 2017; 2:785–99.