

Daño renal agudo en pediatría: definiciones, criterios diagnósticos, fisiopatología y biomarcadores renales

Rebeca Garrote Molpeceres

Unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

RESUMEN

El daño renal agudo (DRA) es un síndrome clínico complejo que provoca deterioro brusco de la función renal y aparece con frecuencia en el niño hospitalizado. Su etiopatogenia es multifactorial. Son especialmente sensibles los neonatos prematuros, los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica, los niños con bajo peso para la edad gestacional o con diagnóstico de retraso de crecimiento intrauterino (CIR). En el niño lactante o escolar aparece frecuentemente en contexto de sepsis, poscirugía correctiva de patología cardíaca o relacionado con medicación nefrotóxica, principalmente. En su diagnóstico se utilizan los criterios KDIGO-2012, basados en el aumento de las cifras plasmáticas de creatinina y descenso del flujo urinario.

El DRA asocia un incremento significativo de la morbi-mortalidad, sobre todo en el niño ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y/o Neonatales. Los niños con DRA presentan mayor mortalidad y secuelas, y pueden evolucionar hacia enfermedad renal crónica (ERC), por lo que es importante su seguimiento posterior. En los últimos años se han validado como herramientas predictivas de DRA las escalas *Renal Angina Index* (RAI) y STARZ, con altas sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

En esta revisión se abordan las definiciones y criterios diagnósticos de DRA pediátrico y neonatal, escalas predictivas de DRA (RAI o STARZ), su epidemiología, etiología y fisiopatología, así como los nuevos biomarcadores renales que permiten identificar pacientes con riesgo de desarrollar DRA, a ser posible en sus fases iniciales, para establecer un diagnóstico y tratamiento precoces que mejoren el pronóstico renal y vital de los niños y sus familias.

Palabras clave:

Daño renal agudo, enfermedad renal crónica, criterios KDIGO-2012, biomarcadores renales, escala *Renal Angina Index* (RAI), escala STARZ.

Abreviaturas:

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
APO-E: Apolipoproteína-E
AWARE: *Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in Critically Ill Children*
BPN: Bajo peso al nacimiento
CIR: Retraso de crecimiento intrauterino
Cr_{pl}: Creatinina plasmática
DAP: Ductus arterioso persistente
DRA: Daño renal agudo
ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea
ERC: Enfermedad renal crónica
FGe: Filtrado glomerular estimado
ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
IECAS: Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa
IL-6: Interleucina 6
IL-10: Interleucina 10
KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*
KIM-1: Glicoproteína de membrana tipo 1
L-FABP: Proteína fijadora de ácidos grasos de tipo hepático
NGAL: Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos
NTA: Necrosis tubular aguda
RAI: *Renal Angina Index*
RIFLE: *Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage*
RNPT: Recién nacido prematuro
TNF-α: Factor de necrosis tumoral – alfa
TDER: Técnicas de depuración extrarrenal
UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Correspondencia:

Email: rebecagn22@hotmail.com

Recibido: 11/06/2023. Aceptado: 15/07/2023

INTRODUCCIÓN

El daño renal agudo (DRA) es un síndrome clínico complejo en el que se produce un fallo brusco de la función renal con alteración en la eliminación de sustancias de desecho y del medio interno (alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-básico) que tiene repercusión sistémica. Aparece con frecuencia en niños hospitalizados de todas las edades, principalmente en neonatos o en niños ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y/o Neonatales (UCIP / UCIN), donde se diagnostica en un 30-50 % de los casos^{1,2}.

Clásicamente infradiagnosticado, en la actualidad existen una serie de criterios bien definidos, tanto en población neonatal como pediátrica, basados en el incremento de las cifras plasmáticas de creatinina respecto del nivel basal y en la cuantificación del flujo urinario.

Su importancia radica en el aumento de morbimortalidad que asocia, de forma que los niños afectados de DRA presentan mayor riesgo de mortalidad en fase aguda y de desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC). En neonatos, sobre todo en pretérminos, el DRA provoca disminución de la masa nefrogénica, empeorando su pronóstico funcional a largo plazo, lo que la convierte a esta población en especialmente sensible.

En la última década se han desarrollado diferentes herramientas o escalas para identificar qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollarlo o para diagnosticarlo en estadios más tempranos. De este modo podemos actuar precozmente sobre ellos, estableciendo medidas terapéuticas o preventivas que mejoren su pronóstico renal y vital.

DEFINICIONES Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La definición de DRA ha variado históricamente. La falta inicial de uniformidad de criterios provocó la publicación de numerosos artículos con disparidad de cifras de incidencia de DRA en población pediátrica. Actualmente se basan en las cifras de creatinina plasmática (Cr_{pl}) pasadas las primeras 24-48 horas de vida (para evitar sesgos por el paso placentario de creatinina materna) y en modificaciones del flujo urinario en unos tiempos concretos, con algunas diferencias entre poblaciones neonatal y pediátrica³. Para cada paciente, se considera que su Cr_{pl} basal es la que tuviera en un control analítico previo reciente o, en su defecto, la considerada normal para su edad. Estas clasificaciones permiten estratificar el DRA en 3 estadios con diferente morbimortalidad asociada.

La primera definición de DRA se realizó con los criterios RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage*) en el año 2004³⁻⁷, elaborados por el Acute Dialysis Quality Initiative Group y basados tanto en la Cr_{pl} como en el flujo urinario. Posteriormente un grupo de nefrólogos infantiles e intensivistas pediátricos realizaron una modificación de estos criterios para utilizarlos en población pediátrica, conocidos como los criterios pRIFLE (*pediatric-RIFLE*) (Tabla I).

En 2007 se publicaron los criterios AKIN (*Acute Kidney Injury Network*)^{5,6}, donde desaparecen los términos *Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage* y la afectación renal se define como *acute kidney injury* (AKI) o daño renal agudo (DRA). Se establece una graduación del DRA en 3 estadios, basándose en que incluso pequeños cambios en la Cr_{pl} en pacientes con factores de riesgo incrementaban la morbimortalidad. Esos 3 estadios se corresponden con los términos: *estadio 1 = Risk, estadio 2 = Injury y estadio 3 = Failure*. Se considera que la clasificación en los subtipos *Loss* y *End Stage* hace referencia a la evolución clínica del paciente, y no al daño renal agudo, por lo que terminan por eliminarse.

En 2012 un grupo de especialistas pediátricos y nefrólogos de adultos desarrollaron los criterios KDIGO [*Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Classification System*]³ para uniformizar los criterios diagnósticos de DRA tanto en adultos como en niños. Actualmente los criterios KDIGO-2012 son universalmente aceptados para diagnosticar y estratificar el DRA (Tabla I). Debido a las particularidades de la función renal neonatal, fue necesario realizar una adaptación de dichos criterios a fin de optimizar el diagnóstico en estos pacientes (Tabla II). Es fundamental utilizar los mismos criterios diagnósticos a la hora de realizar estudios para que estos sean comparativos.

Con respecto a la definición de DRA neonatal, en función de los criterios diagnósticos expuestos en la Tabla II, la presencia de alguno de los siguientes hallazgos es diagnóstica en un contexto clínico adecuado:

- Elevación de la $Cr_{pl} \geq 0,3$ mg/dl en 48 h.
- Elevación ≥ 50 % respecto a la Cr_{pl} basal previa.
- Diuresis < 1 ml/kg/h en 24 h, a partir del 2.º día de vida (incluido este).

La clasificación de DRA neonatal está aceptada para su uso en recién nacidos prematuros (RNPT) de menos de 120 días de vida. Es frecuente que la oliguria esté ausente en estos pacientes, principalmente en RNPT. Además, el descenso insuficiente de las cifras de Cr_{pl} neonatal tras las primeras 48 horas de vida puede considerarse como un criterio diagnóstico con mayor sensibilidad que el incremento de $Cr_{pl} > 0,3$ mg/dl. Cifras de $Cr_{pl} \geq 2,5$ mg/dl suponen un FGe < 10 ml/min/1,73m², lo que define el estadio 3 de DRA neonatal según los criterios KDIGO-2012.

Bruel *et al.*⁸ correlacionan los valores límite de Cr_{pl} para la edad gestacional que predicen un incremento de la mortalidad y morbilidad en el neurodesarrollo a los 2 años de vida, lo mismo que la ausencia del descenso normal de Cr_{pl} tras el nacimiento (Tabla III).

Algunos neonatos, especialmente RNPT muy inmaduros, pueden tener mayores concentraciones de Cr_{pl} que sus madres, y esta puede aumentar después del nacimiento como consecuencia de la reabsorción tubular de creatinina y la disminución fisiológica del agua corporal total. También puede evidenciarse esta situación en casos de insuficiencia placentaria.

Tabla I. Criterios diagnósticos de DRA en población pediátrica

ESTADIO DE DRA	pRIFLE	KDIGO-2012
Estadio 1	<ul style="list-style-type: none"> Disminución del 25 % del FGe Flujo urinario <0,5 ml/kg/h en las últimas 8 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Cr_{pl} basal x 1,5-1,9 Aumento de Cr_{pl} ≥0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) en 48 horas Flujo urinario <0,5 ml/kg/h durante 6-12 horas
Estadio 2	<ul style="list-style-type: none"> Disminución del 50 % del FGe Flujo urinario <0,5 ml/kg/h en las últimas 16 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Cr_{pl} basal x 2-2,9 Flujo urinario <0,5 ml/kg/h durante 12-24 horas
Estadio 3	<ul style="list-style-type: none"> Disminución del 75 % del FGe FGe <35 ml/min/1,73 m² Flujo urinario <0,5 ml/kg/h en las últimas 24 horas o anuria en las últimas 12 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Cr_{pl} basal x 3 o Cr_{pl} >4 mg/dl (354 μmol/l) Necesidad de técnicas de depuración extrarrenal Flujo urinario <0,3 ml/kg/h durante ≥24 horas o anuria de 12 horas En menores de 18 años: FGe <35 ml/min/1,73 m²

FGe: filtrado glomerular estimado; Cr_{pl}: creatinina plasmática

Tabla II. Criterios diagnósticos de DRA en población neonatal

ESTADIO DE DRA	ALTERACIÓN DE CREATININA PLASMÁTICA	ALTERACIÓN DEL FLUJO URINARIO
Estadio 0	Sin cambios o aumento <0,3 mg/dl	>1 ml/kg/h
Estadio 1	Aumento de Cr _{pl} ≥0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) en 48 horas o Cr _{pl} basal x 1,5-1,9 en 7 días	>0,5 ml/kg/h y ≤1 ml/kg/h
Estadio 2	Cr _{pl} basal x 2-2,9	>0,3 ml/kg/h y ≤0,5 ml/kg/h
Estadio 3	Cr _{pl} basal x 3 o Cr _{pl} >2,5 mg/dl o necesidad de diálisis	≤0,3 ml/kg/h

Cr_{pl}: creatinina plasmática

Tabla III. Valores límite de Cr_{pl} para la edad gestacional

EDAD GESTACIONAL	Término	24-27 semanas	28-29 semanas	30-32 semanas
Cr plasmática	VN <0,3 mg/dl	VN <1,6 mg/dl	VN <1,1 mg/dl	VN <1 mg/dl
Tiempo	Siempre		3.º-30.º día de vida	
No descenso			Siempre	

VN: valor normal

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DAÑO RENAL AGUDO

Aumento de creatinina plasmática: en la práctica clínica se tiende a definir el DRA principalmente en función del aumento de creatinina plasmática (Cr_{pl}). Sin embargo, se sabe que ese incremento se produce entre 24-48 horas después del inicio del daño y que no refleja daño tubular renal. Las cifras basales de Cr_{pl} en niños son menores y pueden modificarse en contexto de malnutrición, sobrecarga de volumen y ciertas medicaciones. Los rangos de normalidad analíticos que ofrece el laboratorio suelen reflejar los valores normales de la población adulta, de forma que incrementos significativos en Cr_{pl} pediátrica pueden pasar desapercibidos por este motivo. Por ello hay que tener en cuenta el último control analítico realizado en situación de normalidad funcional renal y escoger esa cifra de Cr_{pl} como valor basal; en caso contrario, se debe utilizar el valor de Cr_{pl} asumido como normal para su edad.

Flujo urinario y oliguria: hasta hace poco la mayoría de los estudios de DRA pediátrico no incluían este parámetro debido a las dificultades en su cuantificación, sobre todo en niños incontinentes sin sondaje urinario. Estudios como el *Assessment of Worldwide Acute Kidney*

*Injury, Renal Angina and Epidemiology in Critically Ill Children (AWARE)*⁹ demostraron que el hecho de no tener en cuenta el flujo urinario conduce a infradiagnosticar el DRA, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes con DRA cumplían solo este criterio. Se sabe que este factor depende del estado de hidratación del niño y del uso de diuréticos.

La utilización de estos criterios detecta el DRA cuando ya está establecido. Por ello se necesitan otros biomarcadores renales y herramientas que permitan su detección precoz, incluso antes de presentar manifestaciones clínicas, así como identificar a poblaciones pediátricas de riesgo. En este sentido, se han creado dos escalas de valoración del riesgo de DRA en población pediátrica: escala Renal Angina Index (RAI) y escala STARZ. Se han desarrollado modelos electrónicos predictivos de DRA que permiten detectar a pacientes de riesgo y establecer medidas preventivas.

Goldstein *et al.* desarrollaron el concepto de «angina renal» para predecir los pacientes que podrían desarrollar DRA y establecer medidas preventivas precoces. Para ello aplicaron la escala RAI (*Renal Angina Index*) en el primer día de ingreso (día 0), mostrando correlación con el tercer día. Con esta escala se valora el riesgo que pre-

senta el paciente de desarrollar DRA en función de la patología de base y la evidencia de DRA (basándose en el descenso del aclaramiento de creatinina y del porcentaje de sobrecarga de volumen). Tiene mayor valor predictivo que la escala KDIGO-2012, principalmente en el estadio 1 de DRA precoz. Las puntuaciones van de 1 a 40, y el valor de 8 el día del ingreso marca la diferencia entre un buen pronóstico (o daño reversible) y un fallo renal establecido el tercer día^{1,9-12}.

Ya que la escala RAI no está validada en población neonatal, recientemente se ha publicado la escala STARZ, que analiza 10 variables (creatina plasmática, flujo urinario, horas de vida, edad gestacional, diagnóstico de sepsis, patología cardíaca severa, uso de ventilación con presión positiva intermitente, nefrotóxicos, inotrópicos y furosemida) en las primeras 12 horas de ingreso en UCIN, asignando distintas puntuaciones del 0-100, de forma que una puntuación $\geq 31,5$ indica una gran probabilidad de DRA en la primera semana de estancia^{13,14}.

La mayoría de los pacientes presentan DRA en el momento del ingreso, por lo que es necesario establecer medidas generales preventivas, como mantener un adecuado volumen intravascular, minimizar la exposición a agentes nefrotóxicos y mantener normotensión.

EPIDEMIOLOGÍA

La detección de DRA pediátrico ha incrementado en los últimos años gracias al desarrollo de criterios diagnósticos adaptados a población pediátrica y neonatal, a la formación de registros, estudios internacionales y el descubrimiento de biomarcadores renales.

AWARE es un estudio observacional que incluye 4683 pacientes pertenecientes a 32 UCIP, con edades comprendidas entre 3 meses y 25 años; se trata del primer estudio multinacional de DRA pediátrico. En él se registró una incidencia de DRA del 26,9 %, moderado-grave en un 11,6 % (estadios 2 o 3 de KDIGO-2012), y un incremento de mortalidad a los 28 días en pacientes con DRA grave del 11 % *vs.* 2,5 % en pacientes sin él.

Recientemente Raina *et al.*¹⁵ han elaborado un metaanálisis con el objeto de analizar la incidencia, mortalidad asociada y necesidad de técnicas de depuración extrarrenal (TDER) en contexto de DRA pediátrico. Analizan 18 publicaciones donde se diagnostica DRA en función de diferentes criterios (KDIGO-2012, pRIFLE, AKIN); entre ellos, cabe destacar los publicados por Jetton¹⁶, Sánchez-Pinto¹⁷, Volpon¹⁸ y Sutherland¹⁹, que analizan población pediátrica y neonatal, y se basan en los criterios KDIGO-2012. La incidencia de DRA pediátrico varió entre un 18,6 % (14,3–23,5 %) y un 24,4 % (14,2–36,4 %) según la inclusión o no de estudios con mayor número de pacientes críticamente enfermos. Los pacientes pediátricos con DRA presentaron entre 7 y 8 veces mayor mortalidad que los que no lo asociaban [*odds ratio*: 7,11 (4,00–12,65) *vs.* 8,03 (3,59–17,93)]. La incidencia de realización de TDER fue del 13,2 % (8,9–18,2 %).

Existen problemas en la valoración de la función renal en niños al desconocer el valor de Cr_{pl} basal, ya que la mayoría de ellos no tienen controles analíticos de sangre previos al ingreso. De esta manera se puede pensar que el paciente presenta DRA cuando en realidad padece una ERC hasta entonces no diagnosticada.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En las Tablas IV y V se detallan las principales causas y factores de riesgo asociados a DRA neonatal y pediátrico, y el DRA se clasifica según su origen prerrenal o funcional, intrínseco o renal y postrenal; esta es la clasificación más utilizada en la actualidad^{1, 2}.

El riesgo de DRA es considerablemente mayor en el periodo neonatal debido a múltiples factores exclusivos de este periodo, que hacen al neonato muy vulnerable al desarrollo de necrosis tubular aguda o necrosis cortical.

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO RENAL AGUDO PEDIÁTRICO

El DRA pediátrico tiene una etiología multifactorial. En la mayoría de los estudios se defiende un origen isquémico renal secundario a alteraciones hemodinámicas. El riñón modula el flujo sanguíneo que recibe a través de un mecanismo neurohormonal que provoca vasoconstricción y dilatación arteriolar renal, lo que le permite mantener una adecuada presión de perfusión. Este sistema es menos eficaz en presiones sistémicas extremas, así como en pacientes en tratamiento con ciertas medicaciones, tales como fármacos vasopresores, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, los estados proinflamatorios, como la sepsis o cirugías tipo baipás cardiopulmonar, también reducen la efectividad de autorregulación neurohormonal renal.

Estos mecanismos de autorregulación son similares en niños y adultos, si bien presentan algunas diferencias:

1. La nefrogénesis se origina en la 5.^a semana de gestación y finaliza entre la 34.^a–36.^a semanas. Los recién nacidos prematuros (RNPT) presentan menor masa nefrogénica debido a que el medio extrauterino es menos propicio para completar la nefrogénesis. Por ello estos pacientes son más susceptibles de presentar alteraciones hemodinámicas.
2. La tasa de filtrado glomerular (FGe) y la función tubular renal se modifican con la edad. El FGe es de aproximadamente 10-20 ml/min/1,73m² al nacimiento, y alcanza los valores del adulto en torno a los 2 años (FGe 100-200 ml/min/1,73m²). Además, los niños generalmente alcanzan una capacidad de concentración urinaria similar al adulto al año de vida. La inmadurez renal al nacimiento dificulta la valoración de la función renal y facilita DRA nefro-

tóxico. Por este motivo, recién nacidos y lactantes presentan mayor riesgo de deshidratación, depleción del volumen intravascular, isquemia y DRA²⁰.²¹ Ello motivó que se llevara a cabo la adaptación de los criterios KDIGO-2012 para neonatos (Tabla II).

La patogénesis del DRA es compleja; engloba fenómenos apoptóticos, inflamatorios e inmunitarios, e implica afectación en la microcirculación y en la funcionalidad tubular. A nivel de la microvasculatura renal, se producen inflamación y obstrucción secundarias a un incremento de la vasoconstricción y reducción de la vasodilatación arteriolar, lo que provoca afectación del músculo liso vascular y endotelial e incremento de la adhesión leucocito-endotelial²².

La hipoxia e isquemia causan lesión a nivel tubular, produciendo ruptura del citoesqueleto con pérdida de la polaridad, y secundariamente, apoptosis y necrosis celular²². La formación de mediadores vasoactivos proinflamatorios retroalimenta positivamente la cascada de inflamación a través de diversas vías metabólicas, lo que muestra la complejidad del proceso del DRA. Su conocimiento permite el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas²².

En ese sentido, se han desarrollado diversos fármacos. La reducción o ausencia de factores proapoptóticos, como el factor de necrosis tumoral α -1 (TNF- α -1) o los receptores FAS (antígeno de superficie conocido como APO-1 o CD95, perteneciente a la superfamilia de receptores del TNF- α) y la inhibición de la vía apoptótica utilizando inhibidores de caspasas, provocan reducción de la lesión renal en modelos de experimentación murinos^{23,24}. Asimismo, se ha descubierto que los receptores activados por proliferadores de peroxisomas protegen contra el DRA²⁵. Existen tratamientos farmacológicos emergentes, como el p53-siRNA, la deferiprona (quelante de hierro), el análogo de la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH), las células madre mesenquimales y la fosfatasa alcalina, que han demostrado ser efectivos en modular los mecanismos anteriores en modelos experimentales²⁶⁻³⁰. La deficiencia del factor C5 del sistema del complemento conduce a una reducción significativa del infiltrado de neutrófilos en el riñón, la apoptosis de las células tubulares y la pérdida de la función renal en ratones³¹. Se necesitan más estudios para determinar la efectividad real de estos tratamientos en la práctica clínica diaria.

Se ha estudiado la relación entre ciertos polimorfismos genéticos con la mayor incidencia de DRA, como los relacionados con TNF- α , IL-6, IL-10 y apolipoproteína-E (APO-E). Se ha vinculado un incremento en la producción de TNF- α , IL-6 y descenso de IL-10 con una mayor incidencia de DRA neonatal³²⁻³⁴. APO-E ϵ 4 ha demostrado proporcionar protección contra DRA en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca³⁵.

BIOMARCADORES DE DAÑO RENAL AGUDO

En los últimos años se han estudiado diversas moléculas que actúen como biomarcadores renales y permitan detectar precozmente el DRA a nivel glomerular y tubular (Tabla VI).

La Cr_{pl} es un parámetro para valorar la funcionalidad renal, no de daño, de forma que, cuando se objetiva alteración de la Cr_{pl} , el DRA ya está instaurado.

La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos, conocida como *NGAL* en inglés, es el biomarcador urinario más estudiado en población pediátrica. Ha demostrado ser mejor marcador de DRA en niños con *shock* séptico, cardiopatías intervenidas, nefropatía inducida por contrastes o postrasplante de órgano sólido que la Cr_{pl} . *NGAL* es resistente a las proteasas, se analiza fácilmente y es un biomarcador de daño tubular con alta sensibilidad (83 %) y especificidad (89 %)^{36,37}. La disponibilidad de cuantificación de este parámetro en orina permitirá optimizar el diagnóstico de DRA pediátrico y definir perfiles de riesgo.

La cistatina C plasmática se postula como un biomarcador que podría ser de elección principalmente en neonatos (no existe paso placentario, no tiene componente de secreción tubular, no depende de la masa muscular), malnutridos o pacientes con ERC conocida.

La IL-18 es una citoquina proinflamatoria que se excreta a la orina a nivel del túbulo proximal en contexto de DRA.

La KIM-1, o glicoproteína de membrana tipo 1, es excretada por las células del túbulo proximal después de una lesión; activa las células inmunitarias, promueve la eliminación de células apoptóticas y necróticas y la remodelación del epitelio lesionado. La cuantificación de IL-18 y KIM-1 en orina permite diagnosticar daño tubular.

La proteína fijadora de ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP)³⁸ es una molécula que se une a los ácidos grasos de cadena larga y reduce el daño tubulointerstitial. Su excreción urinaria aumenta en contexto de DRA y se relaciona con mayor estancia en UCI y necesidad de ventilación mecánica en el posoperatorio de pacientes pediátricos cardiopatías. Existen otros biomarcadores con experiencia más limitada, si bien aún se requieren más estudios para definir su utilidad en la detección precoz de DRA.

CONCLUSIONES

Es importante recordar la frecuencia del DRA en población pediátrica hospitalizada, categorizar a los pacientes en función del riesgo utilizando las escalas predictivas RAI y STARZ, así como establecer medidas preventivas. Debemos estar alertas e identificar a los niños que desarrollen DRA, instaurando medidas terapéuticas lo más precozmente posible para reducir la morbimortalidad asociada, e intentar evitar el desarrollo de ERC.

El avance en el conocimiento de la fisiopatología del DRA permite estudiar biomarcadores renales plasmáticos y urinarios y desarrollar terapias dirigidas al daño que presenta nuestro paciente. Disponer de esas herramientas en la práctica clínica mejorará el pronóstico renal y vital de estos niños y sus familias.

Financiación

Artículo no financiado.

Agradecimientos

A mis queridos maestros, los doctores D. Samuel Gómez García y D. Fernando Valentín Conde Redondo, por su sabiduría, su buen hacer y su cariño hacia los niños.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Tabla IV. Etiología del daño renal agudo^{1,2}

ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y HALLAZGOS ASOCIADOS A DAÑO RENAL AGUDO			
Prenatal	Perinatal	Neonatal	Posnatal
			Pediátrico
Factores que incrementan el riesgo de ser prematuro o bajo peso al nacimiento (BPN, < 1500 g), insuficiencia placentaria, rotura prematura de membranas	Exposición a fármacos nefrotóxicos (IECA, AINE), asfixia, hipoxia, encefalopatía hipóxico-isquémica	Prematuridad, BPN, cardiopatías congénitas, cirugías cardíacas, errores innatos del metabolismo, sepsis, exposición a nefrotoxinas, ductus arterioso persistente, lesiones cerebrales, técnicas extracorpóreas (ECMO)	Cardiopatías congénitas, cirugías cardíacas, cáncer, trasplante de células hematopoyéticas, enfermedad renal primaria, hipotensión, hipoxia, sepsis, fármacos nefrotóxicos, ventilación mecánica, técnicas extracorpóreas (ECMO)

BPN: bajo peso al nacimiento; IECA: inhibidores de la enzima angiotensina convertasa; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea

Tabla V. Etiología del DRA pediátrico según la localización de la causa^{1,2}

CLASIFICACIÓN DEL DRA SEGÚN LA CAUSA PRERRENAL, INTRÍNSECA O RENAL, POSTRENAL Y SU FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN		
Prerrenal o funcional	Intrínseco o renal	Postrenal u obstructiva
85 %	11 %	<5 %
Por disminución de la perfusión renal: 1. Hipovolemia (secundaria a deshidratación, hemorragia, infecciones, sepsis) 2. Disminución del volumen circulante efectivo (DAP, ICC, asfixia y uso de fármacos que reducen el flujo sanguíneo renal, como los AINE o IECA, entre otros)	1. Daño isquémico tubular (NTA): una de las manifestaciones más frecuentes 2. Necrosis corticomedular 3. Uso de fármacos nefrotóxicos 4. Sepsis/otras infecciones 5. Lesiones vasculares 6. Hemo o mioglobinuria 7. Enfermedad glomerular y quística hereditaria	1. Obstrucción bilateral del tracto urinario por malformaciones congénitas 2. Oclusión/malposición de catéter urinario 3. Medicaciones que producen retención urinaria (opioides) 4. Otras más raras: bolas fúngicas, abscesos, tumores o cálculos renales

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DAP: ductus arterioso persistente; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima angiotensina convertasa; NTA: necrosis tubular aguda

Tabla VI. Biomarcadores urinarios validados para detección de DRA pediátrico

VALIDACIÓN DE BIOMARCADORES URINARIOS DE DRA PEDIÁTRICO			
Biomarcador	Punto de corte	Tasa de DRA asociado	Odds ratio ajustada (IC al 95 %)
NGAL ³⁹	273,6 mg/mL	25 %	0,775 (0,669-0,897)
IL-18 ³⁹	362 pg/mL	33 %	6,9 (1,7-28,8)
KIM-1 ³⁹	0,99 pg/mL	25 %	3,0 (0,8-10,6)
L-FABP ⁴⁰	59,9 mg/mg	46 %	3,850 (1,128-13,140)

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos; IL-18: interleucina 18; KIM-1: glicoproteína de membrana tipo 1; L-FABP: proteína fijadora de ácidos grasos de tipo hepático

Bibliografía

1. Antón Gamero M, Fernández Escribano A. Daño renal agudo. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2022;1:405-21.
2. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, Reidy K, Tipple TE, Jetton JG *et al*. Advances in Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2021 Nov;148(5):e2021051220.
3. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R204-12.
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
6. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007 May;71(10):1028-35.
7. Xu X, Nie S, Zhang A, Jianhua M, Liu HP, Xia H *et al*. A New Criterion for Pediatric AKI Based on the Reference Change Value of Serum Creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Sep;29(9):2432-2442.
8. Bruel A, Rozé JC, Flamant C, Simeoni U, Roussey-Kesler G, Allain-Launay E. Critical serum creatinine values in very preterm newborns. *PLoS One*. 2013 Dec 30;8(12):e84892.
9. Basu RK, Kaddourah A, Terrell T, Mottes T, Arnold P, Jacobs J *et al*. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in Critically Ill Children (AWARE): A Prospective Study to Improve Diagnostic Precision. *J Clin Trials*. 2015;5(3):222.
10. Chawla LS, Goldstein SL, Kellum JA, Ronco C. Renal angina: concept and development of pretest probability assessment in acute kidney injury. *Crit Care*. 2015 Feb 27;19(1):93.
11. Abbasi A, Mehdipour Rabori P, Farajollahi R, Mohammed Ali K, Ataei N, Youseffard M, *et al*. Discriminatory Precision of Renal Angina Index in Predicting Acute Kidney Injury in Children; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Mar 26;8(1):e39.
12. Gorga SM, Carlton EF, Kohne JG, Barbaro RP, Basu RK. Renal angina index predicts fluid overload in critically ill children: an observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2021 Oct 11;22(1):336.
13. Wazir S, Sethi SK, Agarwal G, Tibrewal A, Dhir R, Bajaj N, *et al*. Neonatal acute kidney injury risk stratification score: STARZ study. *Pediatr Res*. 2022 Apr;91(5):1141-1148.
14. Sethi SK, Raina R, Rana A, Agrawal G, Tibrewal A, Bajaj N *et al*. Validation of the STARZ neonatal acute kidney injury risk stratification score. *Pediatr Nephrol*. 2022 Aug;37(8):1923-1932.
15. Raina R, Chakraborty R, Tibrewal A, Sethi SK, Bunchman T. Advances in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Res*. 2022 Jan;91(1):44-55.
16. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE *et al*. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017 Nov;1(3):184-194.
17. Sanchez-Pinto LN, Goldstein SL, Schneider JB, Khemani RG. Association Between Progression and Improvement of Acute Kidney Injury and Mortality in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2015 Oct;16(8):703-10.
18. Volpon LC, Sugo EK, Consulin JC, Tavares TL, Aragon DC, Carlotti AP. Epidemiology and Outcome of Acute Kidney Injury According to Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease and Kidney Disease: Improving Global Outcomes Criteria in Critically Ill Children-A Prospective Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 May;17(5):e229-38.
19. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, Goldstein SL. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 7;10(4):554-61.
20. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ *et al*. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2015 Aug;136(2):e463-73.
21. Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, Moxey-Mims MM, Kimmel PL, Star RA *et al*. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res*. 2017 Oct;82(4):569-573.
22. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019 Nov;96(5):1083-1099.
23. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):1996-2002.
24. Sanchez-Niño MD, Benito-Martin A, Gonçalves S, Sanz AB, Ucero AC, Izquierdo MC *et al*. TNF superfamily: a growing saga of kidney injury modulators. *Mediators Inflamm*. 2010:182958.
25. Singh JP, Singh AP, Bhatti R. Explicit role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in gallic acid-mediated protection against ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury in rats. *J Surg Res*. 2014 Apr;187(2):631-9.
26. Molitoris BA, Dagher PC, Sandoval RM, Campos SB, Ashush H, Fridman E *et al*. siRNA targeted to p53 attenuates ischemic and cisplatin-induced acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Aug;20(8):1754-64.
27. Walker VJ, Agarwal A. Targeting Iron Homeostasis in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2016 Jan;36(1):62-70.
28. Kohda Y, Chiao H, Star RA. alpha-Melanocyte-stimulating hormone and acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998 Jul;7(4):413-7.
29. Humphreys BD, Bonventre JV. Mesenchymal stem cells in acute kidney injury. *Annu Rev Med*. 2008;59:311-25.
30. Pickkers P, Heemskerk S, Schouten J, Laterre PF, Vincent JL, Beishuizen A *et al*. Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Crit Care*. 2012 Jan 23;16(1):R14.
31. Williams AL, Gullipalli D, Ueda Y, Sato S, Zhou L, Miwa T *et al*. C5 inhibition prevents renal failure in a mouse model of lethal C3 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2017 Jun;91(6):1386-1397.
32. Gordon AC, Lagan AL, Aganna E, Cheung L, Peters CJ, McDermott MF *et al*. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: a prospective multicentre study. *Genes Immun*. 2004 Dec;5(8):631-40.
33. Treszl A, Tóth-Heyn P, Kocsis I, Nobilis A, Schuler A, Tulassay T *et al*. Interleukin genetic variants and the risk of re-

- nal failure in infants with infection. *Pediatr Nephrol*. 2002 Sep;17(9):713-7.
34. Wattanathum A, Manocha S, Groshaus H, Russell JA, Wally KR. Interleukin-10 haplotype associated with increased mortality in critically ill patients with sepsis from pneumonia but not in patients with extrapulmonary sepsis. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1690-8.
 35. Chew ST, Newman MF, White WD, Conlon PJ, Saunders AM, Strittmatter WJ *et al*. Preliminary report on the association of apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*. 2000 Aug;93(2):325-31.
 36. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, Collings FB, Sunderland K, Gioules C *et al*. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci*. 2008 Dec;1(3):200-8.
 37. Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang S, Cai Y, Chen Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2015 May 6;19(1):223.
 38. Yoneyama F, Okamura T, Takigiku K, Yasukouchi S. Novel Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury and Prediction of Clinical Outcomes After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Cardiol*. 2020 Apr;41(4):695-702.
 39. Greenberg JH, Parikh CR. 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.
 40. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y *et al*. Clinical Usefulness of Urinary Liver Fatty Acid-Binding Protein Excretion for Predicting Acute Kidney Injury during the First 7 Days and the Short-Term Prognosis in Acute Heart Failure Patients with Non-Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Med*. 2017 Oct;7(4):301-315.
-