



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES
DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO”**

Que para obtener el título de
Licenciada en Bioquímica Diagnóstica

P R E S E N T A

Cinthia Velasco Pérez

Asesora: Dra. Briceida López Martínez

Co-asesores: QFB. Laura Gricelda Martínez Méndez

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNANDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el : Trabajo de Tesis

Marcadores de función renal en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México.

Que presenta la pasante: Cinthia Velasco Pérez

Con número de cuenta: 308332306 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de Enero 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ma. Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q. Arcadia Henández Beltrán	
SECRETARIO	Q.F.B. Laura Gricelda Martínez Méndez	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Olimpia R. Ponce Crippa	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Jonathan R. García Martínez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

Dedicatoria



A mis padres Paty y Nelsón por enseñarme que para llegar al éxito debo esforzarme, no tener miedo y nunca mirar hacia atrás.

A mi hermana Larissa por ser mi compañera incondicional en los buenos y malos momentos.

A mis familiares por motivarme a ser un mejor ser humano y mostrarme que podemos cumplir nuestros sueños luchando fuerte por ellos.

A mis amigos por enseñarme que habrá personas a quienes encontraré de nuevo, otras a quienes no veré jamás, pero que al final solo están quienes tienen que estar.

Agradecimientos



A mis maestros de mi querida FES Cuautitlán por enseñarme a amar mi profesión.

A los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez por enseñarme que en la vida se debe luchar, ser fuertes, disfrutar cada momento y sonreír.

Al jefe del Dpto. de Laboratorio Clínico Q.C. Israel Parra Ortega por abrirme las puertas y apoyarme en este proyecto.

A mis asesoras QFB. Laura Gricelda Martínez Méndez y a la Dra. Briceida López Martínez por el valioso tiempo, conocimientos y paciencia brindados.

A los químicos del laboratorio por la amistad brindada, experiencia e invaluable conocimientos compartidos.

Infinitas Gracias



“Antes que alguien quiera detenerte o poner barreras en tu destino, recuerda universitario que por tu raza hablará el espíritu”

**UNAM
CUAUTILÁN**

Lema universitario completo

ÍNDICE

ABREVIATURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN.....	9
GENERALIDADES.....	10
1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA RENAL	10
1.1. CORPÚSCULO RENAL	12
1.2. FILTRACIÓN GLOMERULAR Y SU REGULACIÓN.....	14
1.3. BARRERA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR.....	16
1.4. DESARROLLO, ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA RENAL NEONATAL	17
2. LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO	19
3. LESIÓN RENAL AGUDA	22
3.1. ETIOLOGÍA.....	23
3.2. COMPLICACIONES DE LA LESIÓN RENAL AGUDA	24
3.3. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL	25
3.4. MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL	26
3.4.1. CREATININA	29
3.4.2. CISTATINA C.....	32
3.4.3. UROMODULINA	34
4. JUSTIFICACIÓN.....	38
5. HIPÓTESIS	39
6. OBJETIVOS	40
7. METODOLOGÍA.....	41
8. RESULTADOS	48
9. DISCUSIÓN.....	54
10. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	59
11. REFERENCIAS	60

ABREVIATURAS

Å	Amstrongs
ATP	Adenosíntrifostafo
ELISA	Del Inglés <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
FG	Filtrado glomerular
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
IFG	Índice de filtrado glomerular
IFG-γ	Interferón gama
IL	Interleucina
KDa	Kilodaltones
LRA	Lesión renal aguda
NF-$\kappa\beta$	Factor nuclear $\kappa\beta$
Nm	Nanómetros
PC	Presión coloidosmótica
PEF	Presión efectiva de filtración
PETIA	Del Inglés <i>Particle-enhaced turbidimetric immunoassay</i>
PHC	Presión hidrostática capsular
PHCG	Presión hidrostática del capilar glomerular
RN	Recién nacido
RNPT	Recién nacido pre término
RNT	Recién nacido termino
SDG	Semanas de gestación
TLR	Receptor tipo Toll
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UFG	Ultrafiltrado glomerular

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para ingreso a la UCIN.	20
Tabla 2. Principales causas de mortalidad infantil	21
Tabla 3. Distribución edad y sexo en pacientes con LRA.	22
Tabla 4. Etiología de la lesión renal aguda.	23
Tabla 5. Complicaciones de la LRA.	24
Tabla 6. Ecuaciones de estimación del FG	27
Tabla 7. Valores séricos de Creatinina en neonatos y lactantes.	31
Tabla 8. Valores séricos de Cistatina C en neonatos y lactantes.	33
Tabla 9. Valores de referencia de uromodulina en suero.	36
Tabla 10. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de pacientes.	42
Tabla 11. Ecuaciones de estimación del IFG utilizadas en el estudio.	46
Tabla 12. Descripción de variables del estudio.	47
Tabla 13. Características de la población estudiada	48
Tabla 14. Patologías más frecuentes.....	48
Tabla 15. Concentración de biomarcadores	49
Tabla 16. Pacientes neonatos con riesgo de LRA.	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Organización del sistema urinario y el riñón.....	11
Figura 2. Anatomía del corpúsculo renal	12
Figura 3. Anatomía de la nefrona	14
Figura 4. Función básica de la nefrona	15
Figura 5. Estructura anatómica de la barrera de filtración glomerular	16
Figura 6. Sistemas renales embrionarios.....	17
Figura 7. Relación de fuerzas en el corpúsculo renal	25
Figura 8. IFG en infantes pre término y término.....	28
Figura 9. Representaciones químicas de la creatinina.....	29
Figura 10. Metabolismo de la creatinina	30
Figura 11. Estructura de la cistatina c humana	32
Figura 12. Estructura de la uromodulina	34
Figura 13. Estructura de la uromodulina anclada a membrana.....	34
Figura 14. Metabolismo de uromodulina.....	35
Figura 15. Formación de gel de cadenas libres de uromodulina en el asa de Henle	36
Figura 16. Reacción de Jaffé.....	43
Figura 17. Fundamento de la nefelometría.	44
Figura 18. Representación metodológica de ELISA sándwich para uromodulina	45
Figura 19. Gráfica uromodulina contra cistatina c	49
Figura 20. Gráfica uromodulina contra creatinina.....	50
Figura 21. Gráfica de creatinina contra cistatina.	50
Figura 22. Gráfica uromodulina contra IFG Creatinina	51
Figura 23. Gráfica uromodulina contra IFG cistatina c	51
Figura 24. Pacientes identificados por marcador con riesgo de LRA.	53

RESUMEN

Introducción: Los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez, tienen un alto riesgo de sufrir Lesión Renal Aguda (LRA) debido a que se encuentran expuestos a fármacos nefrotóxicos, sepsis, entre otros. Después del nacimiento el neonato debe adaptarse a la vida extrauterina, en algunos casos los recién nacidos no lo logran, sobre todo cuando nacen antes de las 37 SDG (nacimiento pre término), por lo tanto es necesario vigilar estrechamente la función renal de estos pacientes. En este estudio se determinó la correlación entre los marcadores creatinina y cistatina c contra uromodulina.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo, en 30 pacientes hospitalizados en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Edad de entre 0 a 1 año de edad, sin diagnóstico de patología renal. Se obtuvieron muestras de suero y se determinó la concentración de creatinina (Dimension RXL® System), cistatina c (Método inmunonefelométrico BN ProSpec® System) y uromodulina (Técnica de ELISA EUROIMMUN®), se calcularon los índices de filtración glomerular de cistatina y creatinina con las ecuaciones Schwartz y Zappitelli respectivamente. Se realizó estadística descriptiva con Microsoft Excel® y la correlación de los biomarcadores se realizó calculando los valores de los coeficientes de correlación de Spearman y los valores de P utilizando el programa estadístico SPSS®.

Resultados: Los Niveles de creatinina en neonatos van de 0.4 a 2.6 mg/dL, en lactantes de 0.3 a 1.9 mg/dL. Los niveles de cistatina en neonatos de 0.93 a 2.94 mg/L y en lactantes 0.52 –1.9 mg/L. Los niveles de uromodulina en neonatos desde los 18.55 a 132 ng/mL y en lactantes de 10.79 hasta 300.45 ng/mL.

La correlación entre la concentración de cistatina c vs creatinina, resultó moderada ($\rho = 0.672$), y de las concentraciones de uromodulina vs cistatina c y creatinina, y contra sus respectivos índices IFG, fueron débiles ($\rho = 0.26-0.50$).

Conclusión: Se logró determinar los niveles séricos de creatinina, cistatina c y uromodulina, así como el IFG en muestras de pacientes neonatos y lactantes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se observó correlación débil entre la concentración de uromodulina vs las concentraciones de creatinina y cistatina c, y sus respectivos IFG. La determinación de los niveles de cistatina c y uromodulina permitió la identificación de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez con riesgo de LRA.

INTRODUCCIÓN

El periodo inmediatamente posterior al nacimiento representa uno de los momentos más complicados e inestables en el ciclo de la vida humana. La adaptación del recién nacido a la vida extrauterina constituye todo un desafío, debe dar respuesta a necesidades funcionales rápidamente crecientes y adaptarse al medio extrauterino, el cual le proporcionaba toda protección y ahora se encuentra desprotegido y debe abrirse paso como un ser independiente.

La gran mayoría de los recién nacidos no presentan dificultades, pero algunas veces ocurren cuando se lleva a cabo esta transición. Sin embargo, los neonatos críticamente enfermos están en alto riesgo de Lesión Renal Aguda (LRA), como resultado de varias exposiciones potenciales como medicamentos nefrotóxicos, sepsis, hipotensión, eventos perinatales adversos, todos estos niños deben someterse a una estrecha vigilancia de la función renal, durante su estancia en la UCIN.

GENERALIDADES

La exposición a sustancias tóxicas exógenas (fármacos, químicos, entre otros) y endógenas, producidas por el metabolismo (urea, creatinina, bilirrubina, ácido úrico), sustancias excretadas en su mayor parte por el riñón, misma que debe llevarse a cabo de manera eficiente para evitar toxicidad al organismo (Alexánder, 2014).

El cuerpo elimina algunos de esos desechos a través de las vías respiratorias, el tubo digestivo y las glándulas sudoríparas, pero el aparato urinario es el principal medio de excreción de metabolitos, los riñones los separan de la sangre, el resto del aparato urinario sirve para el transporte, el almacenamiento y la eliminación de la orina (Saladin, 2013).

Aunque la actividad primaria de los riñones es la excreción de agua y sustancias hidrosolubles, realizan otras funciones vitales, como regular el volumen sanguíneo, la presión arterial, los equilibrios hidroelectrolíticos y ácido-básicos de los líquidos corporales, la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo al participar en la síntesis del calcitriol (Saladin, 2013).

1. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA RENAL

El aparato urinario consta de seis órganos principales: Dos riñones, dos uréteres, la vejiga urinaria y la uretra. Cada riñón pesa casi 150 g y mide más o menos 11 cm de largo, 6 cm de ancho y 3 cm de espesor. El parénquima renal (tejido que produce la orina) tiene forma de “C” en el corte frontal. El parénquima está dividido en dos zonas: la corteza renal y la médula renal (Saladin, 2013).

La irrigación del riñón tiene dos objetivos principales: filtrar la sangre y proveer oxígeno al parénquima renal. Para efectuar estas funciones es necesario tener una circulación arterial con alta presión que favorezca la filtración glomerular y una circulación arteriovenosa de baja presión que posibilite el intercambio de oxígeno, dióxido de carbono y micronutrientes entre la sangre y el parénquima renal (Alexánder, 2014).

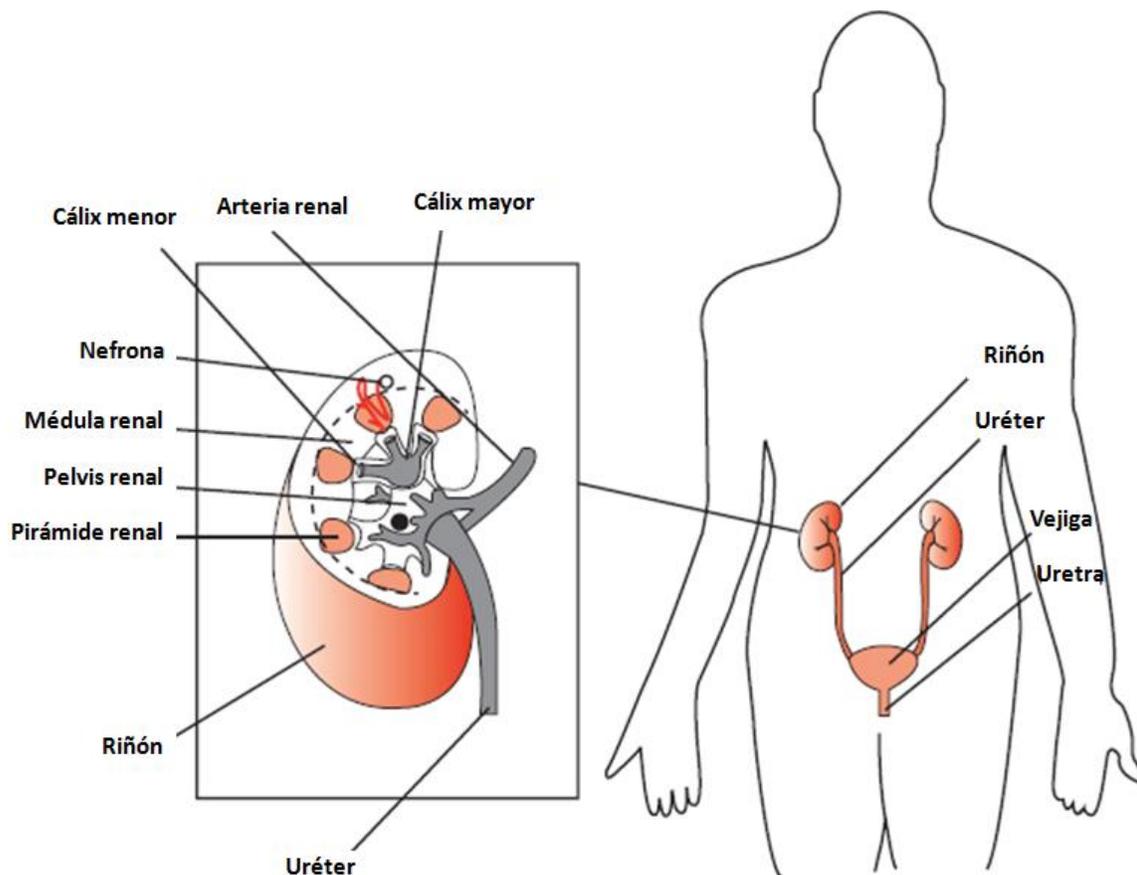


Figura 1. Organización del sistema urinario y el riñón (Tomado de Alexánderson, 2014).

Aunque los riñones sólo representan 0.4% del peso corporal, reciben casi 1.2 litros de sangre por minuto, 21% del gasto cardiaco. Cada riñón es irrigado por una arteria renal que surge de la aorta, la arteria renal se divide en arterias segmentarias, y cada una en *arterias interlobulares*, que viajan hacia la *unión corticomedular*, al límite entre la corteza y la médula, y se ramifican para formar las arterias arqueadas, cada una da lugar a varias arterias corticales radiales (interlobulillares), que penetran en la corteza (Alexánderson, 2014).

La unidad funcional del riñón es la *nefrona*, que está formada por el corpúsculo renal (cápsula de Bowman y glomérulo) y el túbulo renal (túbulo proximal, el asa de Henle y túbulo distal que desembocan en el tubo colector). Cada riñón humano contiene aproximadamente un millón de nefronas (Alexánderson, 2014).

1.1. CORPÚSCULO RENAL

El corpúsculo renal consta de los glomérulos y de una cápsula glomerular (de Bowman) que los encierra. La capa parietal (externa) de la cápsula es un epitelio pavimentoso simple, y la capa visceral (interna) consta de las células llamadas podocitos, que están alrededor de los capilares de los glomérulos (Alexánder, 2014).

La arteriola aferente y eferente se ramifica dentro del glomérulo en capilares glomerulares fenestrados, es decir con poros, los cuales tienen un diámetro de 60-100 nm. Los capilares glomerulares son originados a partir de la arteriola aferente, que contribuye a mantener una presión elevada dentro de ellos. La arteriola eferente emite a los capilares peritubulares, encargados de proveer al parénquima renal el oxígeno y los nutrientes necesarios para llevar a cabo su función (Saladin, 2013) (Silverthorn, 2007).

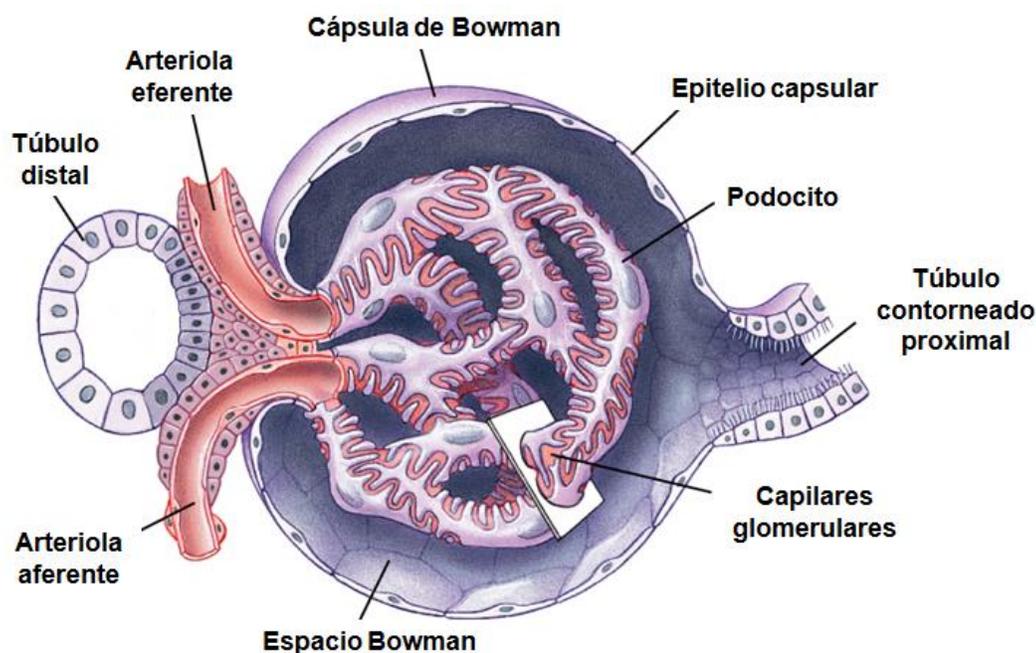


Figura 2. Anatomía del corpúsculo renal (Tomado de Silverthorn, 2007).

El líquido filtrado desde los capilares glomerulares hacia la capsula de Bowman se conoce como ultrafiltrado glomerular (UFG). Una vez depositado en la capsula de Bowman, el UFG se desplaza a través de los túbulos renales donde se somete a procesos de reabsorción y secreción que convierten una gran cantidad de UFG en una pequeña cantidad de orina.

A los túbulos renales se les puede subdividir como sigue:

- **Túbulo contorneado proximal.** Es el más largo, tiene un epitelio cilíndrico simple con microvellosidades (en cepillo) lo cual aumenta el área de superficie de reabsorción. Aquí se lleva a cabo la reabsorción del 80% de agua, electrolitos, carbohidratos y aminoácidos. Los mecanismos de reabsorción se llevan a cabo mediante transporte activo (Alexánder, 2014).
- **Asa de Henle.** Es una porción larga con forma de “U”, tiene un segmento grueso ascendente (muy permeable a los iones e impermeable al agua) y una delgada descendente (muy permeable al agua). En la porción descendente actúa la hormona antidiurética (vasopresina), la cual permite la reabsorción de agua (Saladin, 2013). Inmediatamente distal a la porción gruesa del asa ascendente de Henle se encuentra una región cuya disposición anatómica hace posible que entre en contacto con las arteriolas aferente y eferente del glomérulo. A este fragmento del asa de Henle se lo conoce como macula densa y, en conjunto con las arteriolas, recibe el nombre de *aparato yuxtaglomerular* (Alexánder, 2014).
- **Túbulo contorneado distal.** Es más corto y está menos enroscado que el proximal. Posee una parte especializada que se conoce como macula densa que estimula la producción de renina, con el fin de estimular la formación de aldosterona, para que la misma aumente la reabsorción de sodio y agua. De esta manera regula el volumen dentro del túbulo (Saladin, 2013).
- **Túbulo colector.** Recibe el filtrado de los túbulos de varias nefronas. Cuantiosos túbulos colectores convergen hacia la punta de la pirámide medular (Saladin, 2013). Es en esta porción de la nefrona en donde ocurre la regulación de la excreción urinaria de potasio, hidrogeno, bicarbonato y la reabsorción de agua. El túbulo colector tiene tres porciones: cortical, medular externa y medular interna, desembocar en los cálices renales que al final drenan en los uréteres (Alexánder, 2014).

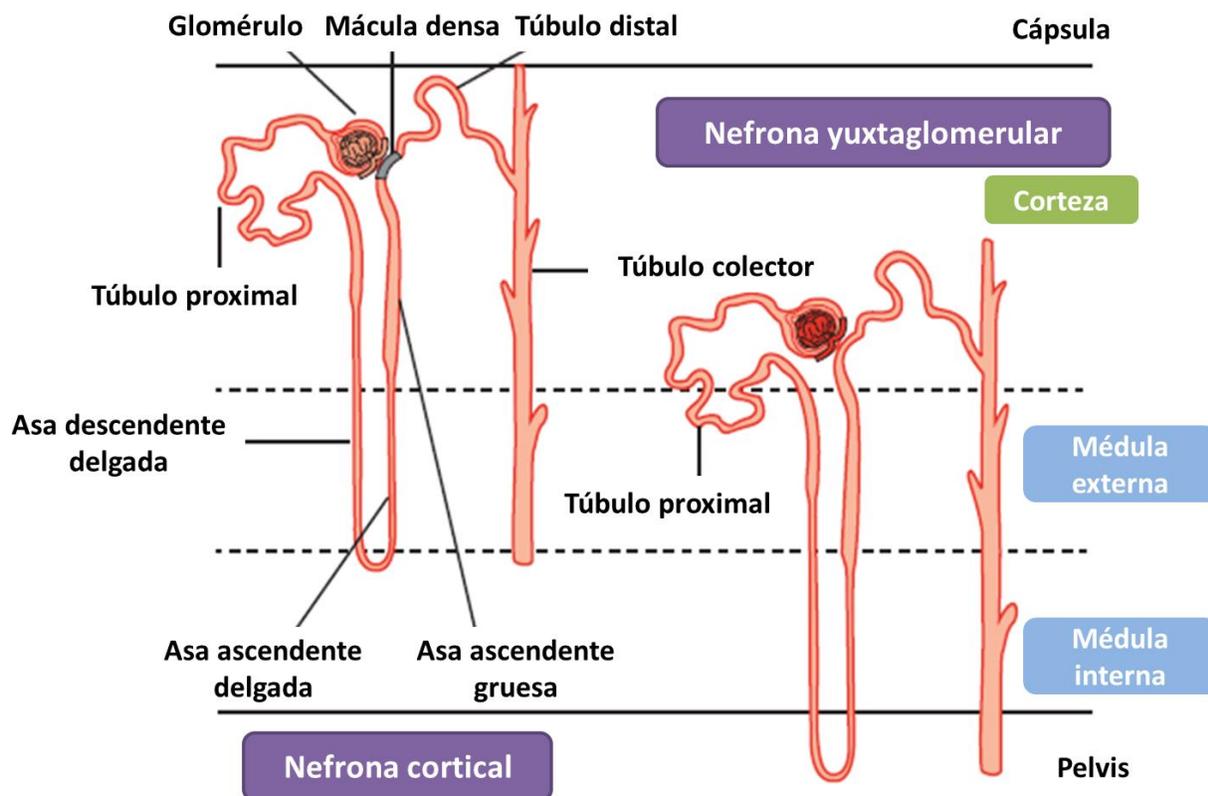


Figura 3. Anatomía de la nefrona (Figura modificada. Tomado de Alexánderson, 2014).

1.2. FILTRACIÓN GLOMERULAR Y SU REGULACIÓN

La filtración glomerular es el proceso a través del cual los capilares glomerulares filtran el plasma para formar el UFG, que se somete a la reabsorción y secreción tubular, cuyo efecto final es la formación de orina, resultado de las funciones básicas del riñón:

- **Filtración.** Este proceso se lleva a cabo en el glomérulo, la filtración de las sustancias depende del tamaño y de concentración de las sustancias. Las sustancias pequeñas pasan a través de la membrana sin ningún problema por difusión pasiva, sin embargo las sustancias grandes no son filtradas a menos que las células utilicen energía (ATP) para hacerlas pasar a través de la membrana.
- **Reabsorción.** Por medio de este proceso se obtienen la parte del plasma filtrado, conservando agua, electrolitos y moléculas, como la glucosa. Los mecanismos tubulares para llevar a cabo este proceso son la difusión simple, la difusión facilitada, el transporte activo primario, el transporte activo secundario y la endocitosis.

- **Excreción.** Se lleva a cabo en los túbulos, y es el proceso por medio del cual las sustancias son separadas de la sangre hacia el líquido tubular. Intervienen los mismos mecanismos de la reabsorción, por medio de los cuales se agregan sustancias al filtrado glomerular.
- **Secreción.** En este proceso se eliminan los productos de desecho derivados del metabolismo renal, permitiendo de esta manera desintoxicar al organismo de elementos nocivos que no tienen ninguna función (Saladin, 2013).

El proceso de filtración es relativamente inespecífico, ya que proteínas y células no se filtran, pero el resto de los componentes del plasma lo hace casi libremente, en cambio la reabsorción y secreción, a diferencia de la filtración, son procesos altamente selectivos a través de los cuales se determina el contenido final de la orina (Alexánder, 2014).

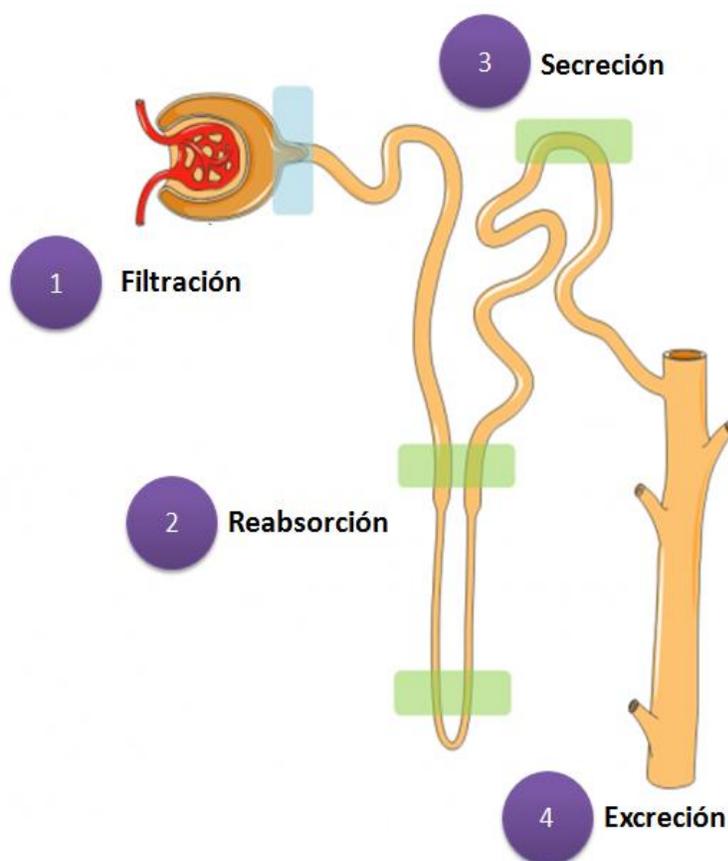


Figura 4. Función básica de la nefrona. Filtración, reabsorción, secreción y excreción. (Figura modificada. Tomado de www.eurostemcell.org/es/factsheet/enfermedades-renales)

1.3. BARRERA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Los capilares glomerulares son el principal componente de la barrera de filtración glomerular, constituidos por endotelio vascular y membrana basal. Alrededor tienen una capa de células epiteliales (podocitos), de tal manera que la barrera de filtración glomerular se conforma por tres capas: células endoteliales, membrana basal y podocitos (Alexánderon, 2014).

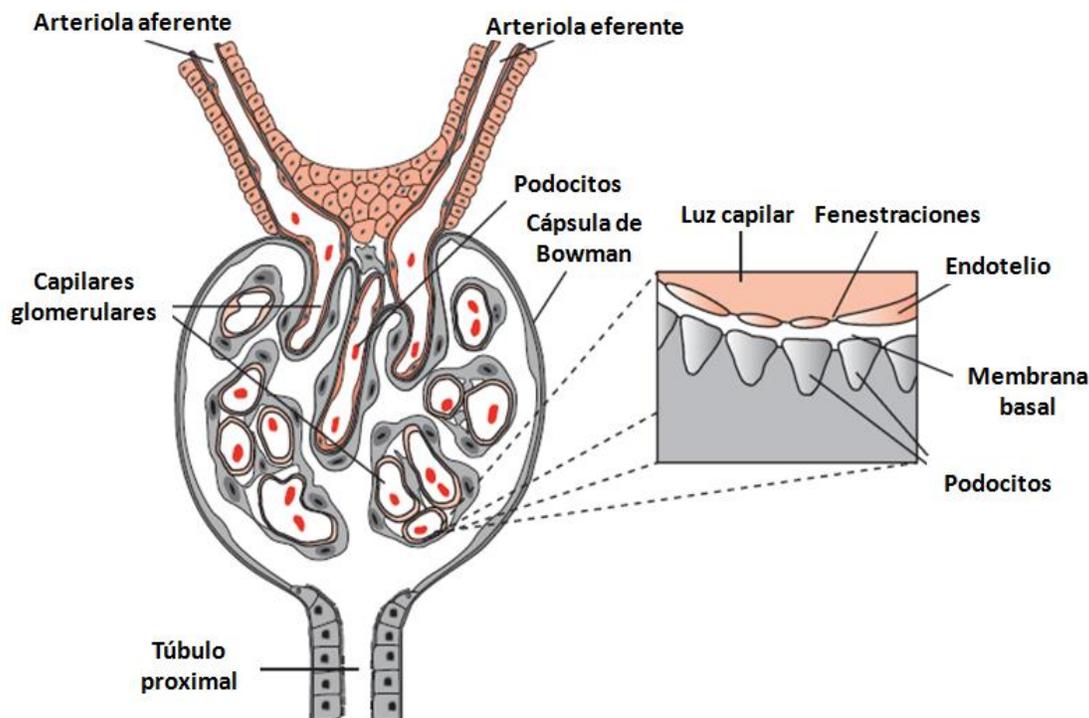


Figura 5. Estructura anatómica de la barrera de filtración glomerular (Tomado de Alexánderon, R. e, 2014).

Cada uno de los componentes de la barrera de filtración glomerular tiene características particulares que favorecen la filtración. El endotelio capilar posee fenestraciones que permiten el paso de agua, iones y moléculas pequeñas. La membrana basal tiene una carga negativa que evita la filtración de proteínas (Alexánderon, 2014).

Las moléculas de un radio menor de 20 Å (o nm) se filtran libremente, mientras que las mayores de 42 no lo hacen. La filtración de las moléculas que se encuentran entre 20 y 42 Å se define por la carga de la molécula, debido a la carga negativa de la barrera de filtración glomerular, cualquier compuesto con una carga positiva se filtra mejor que un compuesto del mismo peso, pero con carga negativa.

1.4. DESARROLLO, ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA RENAL NEONATAL

Desde el punto de vista embriológico, los sistemas urinario y genital están íntimamente relacionados. Ambos se desarrollan a partir de una cresta mesodérmica común (el mesodermo intermedio), o cresta urogenital, ubicada a lo largo de la pared posterior de la cavidad abdominal. Los conductos excretores de ambos sistemas desembocan en una cavidad común: la cloaca. Durante la vida intrauterina se forman tres sistemas renales: el pronefros en la región cervical, el mesonefros en la región torácica y el metanefros en la región lumbar. El primero es rudimentario y no funcional; el segundo puede funcionar durante un corto período durante la etapa inicial de la vida fetal, y el tercero forma el riñón permanente (Gordillo, 2009).

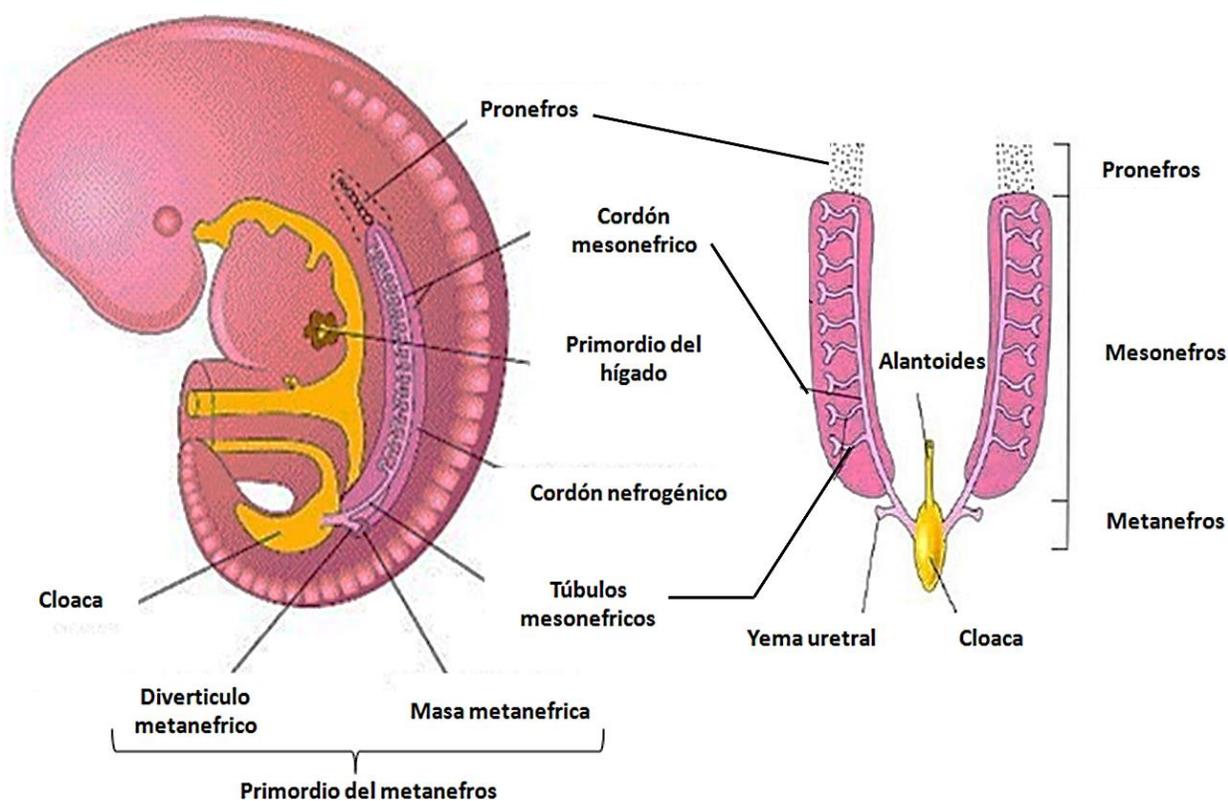


Figura 6. Sistemas renales embrionarios. El pronefros conforma los vestigios de la unidad excretora o nefrona. El mesonefros anticipa la formación del corpúsculo renal y los túbulos y el metanefros dará origen al sistema colector (Tomado de McGraw Hill's access surgery, 2006).

Los dos riñones representan el 1/80 del peso corporal del recién nacido (alrededor de 20 g), la dimensión del eje longitudinal varía desde 5 cm en el recién nacido hasta 11-12 cm en el adulto, ambos riñones muestran una superficie convexa lobulada en el recién nacido y lisa en el adulto (Gordillo, 2009).

El riñón madura su función de forma progresiva desde la vida fetal hasta llegar al adulto. El feto inicia la producción de orina en las primeras semanas de gestación y al nacimiento, el riñón está capacitado para realizar su actividad fisiológica, pero presenta grandes limitaciones en comparación con el riñón del adulto (Solís, 2006) (Gordillo, 2009).

Las principales diferencias del riñón neonatal con el del adulto radican en:

1. El flujo renal neonatal es menor (15% frente a 25% en el adulto) por un aumento de las resistencias vasculares renales y por una presión arterial sistémica baja.
2. La tasa de filtración glomerular neonatal es menor, tanto por el bajo flujo renal como por la menor superficie de filtrado.
3. Los mecanismos tubulares de concentración urinaria son menos eficaces en el neonato.
4. La regulación del equilibrio ácido-base renal neonatal es lento y limitado (Solís, 2006).

La adaptación del riñón fetal a la vida extrauterina constituye todo un desafío, debe dar respuesta a necesidades funcionales crecientes y, en ocasiones, enfrentarse a diversos estados endógenos y exógenos de estrés (Akin, 2013).

La placenta es el principal órgano excretor del feto. Durante la vida intrauterina, la función renal es mínima, hay circulación sanguínea renal, filtración glomerular y función tubular, pero en niveles muy bajos. A partir de la semana 12^o de edad gestacional, se produce orina por medio de nefronas inmaduras y en vías de desarrollo (Akin, 2013).

Con el nacimiento, aumenta el flujo sanguíneo renal: en las primeras 12 horas el riñón recibe del 4% al 6% del gasto cardiaco; en la primera semana el 8% al 10%, hay un aumento rápido en la velocidad de filtración glomerular que se duplica durante las 2 primeras semanas. Se

produce un aumento en el flujo sanguíneo renal y en la capacidad de concentrar orina (Alexánder, 2014).

Estos cambios son atribuidos a la disminución de la resistencia vascular renal, aumento en la presión arterial sistémica, presión de filtración más eficaz, y al aumento en la permeabilidad glomerular y área de filtración glomerular. La separación de la placenta supone un repentino aumento de las demandas sobre estos riñones inexpertos; sin embargo, parecen funcionar a un nivel adecuado para las necesidades del recién nacido (Chattas, 2007) (Akin, 2013).

2. LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

El período inmediatamente posterior al nacimiento representa uno de los momentos más complicados e inestables en el ciclo de la vida humana. El neonato debe adaptarse a un medio completamente distinto al ambiente intrauterino e independizarse de la relación fisiológica que mantenía con su madre (Akin, 2013) (Behrman, 2000).

La gran mayoría de los recién nacidos no presentan dificultades, pero algunas veces se observan complicaciones en esta transición. El nacimiento prematuro, un parto difícil y defectos congénitos, pueden hacer que estos cambios sean aún más desafiantes. Afortunadamente para estos bebés, está disponible el cuidado especial para el recién nacido en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Los pacientes en la UCIN pertenecen a varios grupos de edades:

- Neonato (0 a 28 días)
- Lactante menor (29 días a 12 meses de vida)

Los recién nacidos también se pueden clasificar según su edad gestacional:

- Recién nacido muy prematuro: entre la 28 y 32 SDG.
- Recién nacido pretérmino (RNPT): antes de 37 SDG.
- Recién nacido término (RNT): de 37 a 42 SDG.
- Recién nacido postérmino (RNPT): más de 42 SDG.

La mayoría de los bebés ingresados en la UCIN son RNPT, tienen bajo peso (menos de 1,5 kg), o tienen algún padecimiento que requiere de cuidado especial.

A continuación se presentan algunos factores que pueden poner al bebé en una situación de alto riesgo y aumentar las posibilidades de su ingreso a la UCIN. Los de mayor riesgo incluyen lo siguiente:

Tabla 1. Factores de riesgo para ingreso a la UCIN (Tomado de Akin, 2013).

Factores de la madre	Factores del parto	Factores del recién nacido
<ul style="list-style-type: none"> • Edad menor de 16 o mayor de 40 años. • Exposición de drogas o alcohol. • Diabetes. • Hipertensión. • ETS. • Embarazo múltiple (mellizos, trillizos o más) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sufrimiento fetal o asfixia. • Aspiración de meconio. • Circular de cordón. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nacimiento a la edad gestacional <37 SDG o >42 SDG. • Peso al nacimiento menor de 2.5 kg. • Defectos al nacimiento. • Dificultad respiratoria. • Sepsis.

De acuerdo con la información de la última década, se observa que el número de muertes de menores de un año registradas en 2010 es de diez mil fallecimientos menos que hace diez años: 38 mil vs 28 mil entre el año 2000 y 2010, respectivamente (Fernández C, 2012).

La distribución de las defunciones infantiles por sexo ha permanecido estable. Se observa un notorio predominio del sexo masculino. En cuanto a la distribución según la edad, en cuanto a la mortalidad neonatal se observa un 63% del total, mientras que el 37% corresponde a la mortalidad postneonatal (entre 29 días y un año de edad).

Entre las principales causas de muerte se encuentran los nacimientos prematuros, la herencia desfavorable y agresiones al organismo materno durante la gestación, entre otras.

A continuación se enlistan las 20 causas principales de muerte en neonatos (Fernández C, 2012).

**Tabla 2. Principales causas de mortalidad infantil en México, 2010.
(Tomado de Fernández, 2012).**

Número	Causa	Defunciones	%
1	Afecciones originadas en el periodo perinatal	14377	49.81
2	Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	6477	22.44
3	Neumonía e influenza	1256	4.35
4	Accidentes	768	2.66
5	Enfermedades infecciosas intestinales	586	2.03
6	Infecciones respiratorias agudas	572	1.98
7	Septicemia	557	1.93
8	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales	424	1.47
9	Enfermedades del corazón	409	1.42
10	Enfermedades del esófago	146	0.51
11	Enfermedades cerebrovasculares	120	0.42
12	<i>Lesión renal aguda</i>	119	0.41
13	Tumores malignos	76	0.26
14	Enfermedades del hígado	74	0.26
15	Bronquitis crónica, enfisema y asma	69	0.24
16	Epilepsia	68	0.24
17	Anemias	65	0.23
18	Homicidios	60	0.21
19	Íleo paralítico y obstrucción intestinal sin hernia	51	0.18
20	Meningitis	47	0.16

De estas principales causas de muerte infantil en México, se encontró que la Lesión Renal Aguda es una de las más frecuentes y que es consecuencia de diversas enfermedades encontradas en nuestra población de estudio en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, por esta razón se describe a continuación.

3. LESIÓN RENAL AGUDA

El paciente de la UCIN con enfermedad grave a menudo desarrolla complicaciones que afectan a la perfusión y oxigenación de sus órganos, cuya función disminuye o cesa, lo cual agrava aún más la situación clínica inicial y puede causar la muerte (Gordillo, 2009).

La lesión renal aguda (LRA) es una de dichas complicaciones; y consiste en el deterioro brusco y grave de la función renal, caracterizado por la disminución de filtrado glomerular (FG) y alteración de la función tubular, que conducen a una incapacidad para regular el volumen y la composición de la orina según las necesidades del organismo. Este fenómeno es potencialmente reversible si se toman las medidas adecuadas (Jurado, 2011).

Las causas son diversas y están relacionadas con trastornos en la circulación renal o efectos nefrotóxicos de fármacos u otras sustancias que producen lesiones tubulares y descenso de la filtración glomerular (Gordillo, 2009).

En un estudio realizado en 108 niños con LRA, en el 69% la enfermedad se produjo en recién nacidos y de éstos el 50% fueron de pretérmino (Gordillo, 2009).

Tabla 3. Distribución edad y sexo en pacientes con LRA (Tomado de Gordillo, 2009).

Hombres= 58 Mujeres= 50 N=108		
Edad	Total	%
0-1 mes	75	69
Pretérmino	54	
RN a término	21	
1 mes – 2 años	16	17
2-6 años	06	5
6-12 años	09	8
>12 años	02	1
Total	108	100

3.1. ETIOLOGÍA

No existe etiología única de la LRA, sino más bien situaciones diversas que propician su desarrollo, prácticamente todas ellas son graves, como los estados de shock de cualquier naturaleza, intoxicaciones diversas, accidentales o por el empleo de fármacos.

Algunos de estos fármacos, actualmente de gran consumo, como la fenilhidantoína, la indometacina, la cimetidina, la furosemida, el captopril y los aminoglucósidos están implicados en el desencadenamiento de LRA bajo circunstancias especiales, como los pacientes deshidratados o con reducción previa de la función renal (Jurado, 2011).

Según su mecanismo de producción se clasifica en prerrenal, renal y posrenal, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 4. Etiología de la Lesión renal aguda (Tomado de Jurado, 2011).

Prerrenal (Funcional)	Renal (Intrínseco)	Posrenal (Obstructivo)
<i>70-85% (son las más frecuentes)</i>	<i>10% (Daño directo en la nefrona)</i>	<i>5% (Obstrucción al flujo urinario)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Arritmias, insuficiencia cardíaca. • Hipovolemia: deshidratación, hemorragia, diuréticos. • Vasodilatación periférica: shock séptico, shock anafiláctico. • Hipoperfusión renal localizada: AINE, hipercalcemia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Necrosis tubular aguda: tóxicos endógenos, exógenos, hemoglobinuria. • Nefritis intersticial. • Glomerular. • Malformaciones: enfermedades quísticas renales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis uretral. • Material extraño: cálculos, coágulos, pionesfritis. • Tumores. • Vejiga neurógena.

3.2. COMPLICACIONES DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

En la LRA causada por isquemia o por nefrotoxicidad, se inicia una producción reactiva de las sustancias vasoactivas, renina, angiotensina II y endotelina que producen vasoconstricción renal, son los elementos que causan las alteraciones hemodinámicas intraglomerulares que determinan el descenso de la velocidad de filtración glomerular. El descenso brusco del índice de filtración glomerular causa la retención y el aumento de la concentración sanguínea de urea y creatinina, lo que explica que puede desarrollarse, sobre todo en los pacientes oligúricos, hipertensión arterial por hipervolemia, con disminución del sodio, del cloro y de la hemoglobina por dilución (Gordillo, 2009).

Aparte de la retención glomerular de sulfatos y ácidos orgánicos, la incapacidad tubular para transformar fosfatos dibásicos en fosfatos hidrogenados y de amoniaco (NH_3) en las sales de amonio (NH_4) explica el aumento de concentración sanguínea de hidrogeniones y la presentación de acidosis metabólica (Gordillo, 2009).

Tabla 5. Complicaciones a causa de la LRA (Tomado de Gordillo, 2009).

Órganos o sistemas afectados	Complicaciones
Cardiovascular	Sobrecarga de volumen y edema.
Pulmones	Infiltrados pulmonares debido a edema o infección, y efectos vasculares que los comprometen.
Gastrointestinal	Nauseas, vómito y anorexia.
Neurológicas	La letargia, la somnolencia acompañan frecuentemente a la lesión renal; pueden progresar a confusión, desorientación, convulsiones e incluso coma.
Infeciosas	Septicemia, focos urinarios, pulmonares y peritoneales que afectan el curso de la LRA.
Endocrinas	Alteraciones en el metabolismo de los iones divalentes, disminución de los niveles de T3 y T4 y de angiotensina.
Metabolismo hidroelectrolítico	Complicaciones como las convulsiones, secundarias a los desequilibrios hidroelectrolíticos.

3.3. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

La medición del filtrado glomerular (FG) por medio del Índice de Filtración Glomerular (IFG) constituye el mejor índice de valoración de función renal tanto en individuos sanos como en enfermos (Fernández G, 2011).

La tasa o Índice de filtración glomerular (IFG o TFG) es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (mL/min).

La presión efectiva de filtración (PEF), favorece el paso de las sustancias desde el capilar glomerular hacia la capsula de Bowman. La PEF es el producto de la relación entre las diferentes fuerzas en los capilares glomerulares:

- La presión hidrostática del capilar glomerular (PHCG).
- Presión hidrostática capsular. La presión a nivel de la cápsula de Bowman (PHC).
- La presión coloidosmótica a nivel capilar glomerular (PC).

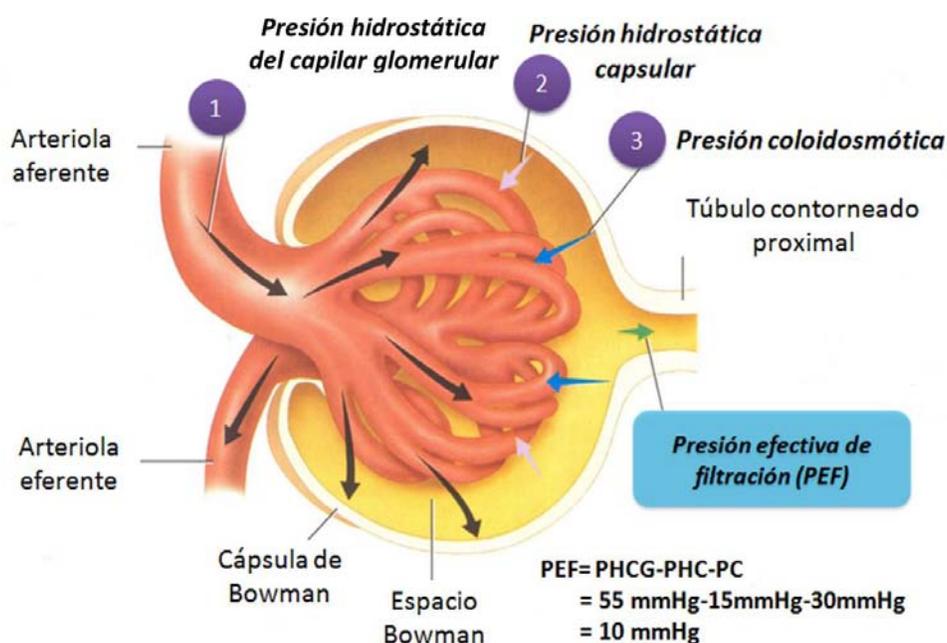


Figura 7. Relación de fuerzas en el corpúsculo renal (Tomado de Midlandstech.edu, 2015).

3.4. MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL

En la práctica clínica se han utilizado tanto marcadores endógenos como exógenos para la valoración del FG, los marcadores exógenos tienen un uso limitado en la práctica clínica habitual, ya que son métodos costosos, incómodos e incluso invasivos para el paciente y con un consumo de tiempo elevado, al contrario que los endógenos (Fernández G, 2011).

Idealmente, la valoración del FG con una sustancia endógena requiere que cumpla con las siguientes características:

- La sustancia debe mantener una producción y concentración constante en plasma.
- Libre de unión a proteínas plasmáticas.
- Baja variación biológica intraindividual.
- Filtrado libre a nivel glomerular.
- Sin reabsorción ni secreción tubular.
- Sin aclaramiento extrarrenal.

Marcadores endógenos. Los marcadores endógenos más utilizados son la creatinina y la cistatina C sérica (Fraga, 2014).

Marcadores exógenos. Pueden ser sustancias isotópicas y no radioisotópicas:

- Marcadores radioisotópicos. Los más utilizados son el ^{125}I -iotalamato, el ^{51}Cr -ácido etilendiaminotetraacético (^{51}Cr -EDTA) y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ácido dietilentriaminopentaacético ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA). Cada uno de ellos presenta diversas ventajas e inconvenientes, pero el hecho de ser sustancias radiactivas limita su uso en niños.
- Sustancias no radioisotópicas. Las más utilizadas son la inulina, el iotalamato y el io-hexol (Fraga, 2014).

Para estimar un valor de filtración glomerular se han desarrollado múltiples ecuaciones matemáticas basadas en la medida diversos marcadores (Fernández G, 2011).

Tabla 6. Ecuaciones de estimación del FG (Tomado de Fernández G, 2011).

Ecuación	Población
$\log FG = 1.962 + [1.123 \times \log \left(\frac{1}{CisC} \right)]$	Pediátrica con patología renal (Fórmula de Filler) Método: Nefelométrico
$IFG = \frac{75.94}{(CysCsérica)mg/L}$ <i>X 1.2 (Si transplante renal)</i>	Pediátrica (Zappitelli) Método: Nefelométrico
$IFG = K \times Talla \frac{cm}{Crs} \left(\frac{mg}{dL} \right)$ <i>K= 0.35 prematuros, 0.45 a término, 0.5 lactantes.</i>	Pediátrica (Fórmula de Schwartz) Método: Nefelométrico
$84.69 \times CisC^{-1.680} \times 1.384$ <i>(si edad < 14)</i>	Pediátrica (Grubb) Método: Turbidimétrico
$70.69 \times CisC^{-0.931}$	Pediátrica (Schwartz) Método: Nefelométrico

CisC: Cistatina C, K: constante, Crs: Creatinina sérica.

El IFG en el periodo neonatal es de una tercera a cuarta parte más bajo que en los adultos, especialmente en los recién nacidos prematuros (menores a 37 SDG), por tanto el IFG depende de la edad gestacional, por tanto el aumento del IFG en el primer mes de vida en estos recién nacidos es menor; ser un recién nacido de pre término será un riesgo de padecer LRA (Otukesh, 2012) (Askenazi, 2010).

Es necesario que los médicos y químicos que colaboran al diagnóstico clínico de los pacientes, realicen un seguimiento en la función glomerular por medio del índice de filtración glomerular para evaluar el funcionamiento de riñón, durante la estancia de los pacientes en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez para reconocer los cambios anormales y diagnosticar oportunamente LRA (Filler, 2003) (Otukesh, 2012).

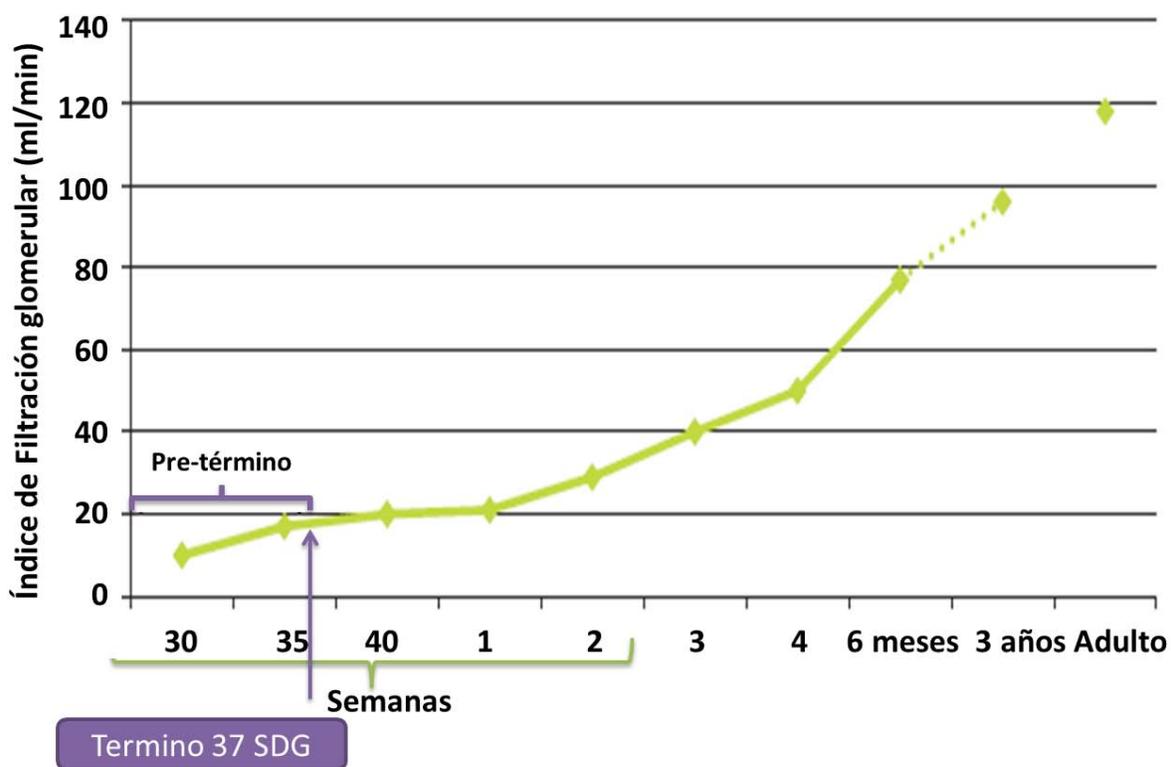


Figura 8. IFG en infantes pre término y término (Tomado de Otukesh, 2012).

Los marcadores de función renal endógenos más frecuentemente utilizados son la creatinina, cistatina c y uromodulina, a continuación se describen generalidades de las moléculas, metabolismo y funcionamiento como marcador de función renal.

3.4.1. CREATININA

La creatinina es un compuesto orgánico nitrogenado sintetizado a partir de la degradación de la creatina, es un heterociclo de 5 átomos, 3 de carbono y 2 de nitrógenos, tiene un peso molecular de 113,1179 g/mol. Se trata de un producto del metabolismo muscular normal (Fraga, 2014).

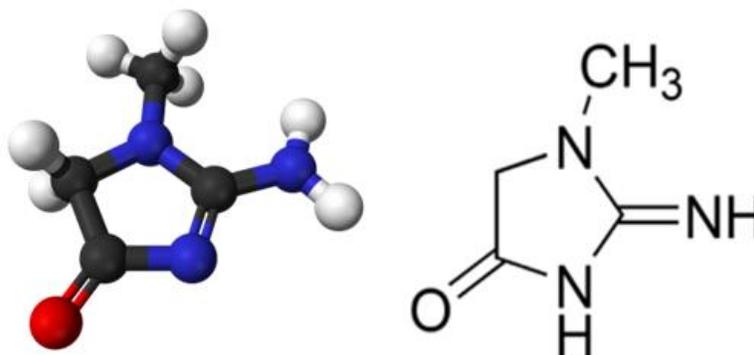


Figura 9. Representaciones químicas de la creatinina
(Tomado de *Royal Society of Chemistry*, 2015).

La contracción muscular se asocia con un alto consumo de adenosin trifosfato (ATP). El músculo esquelético se encuentra constituido por fibras rojas y fibras blancas, en donde las fibras rojas poseen un metabolismo aerobio por contener una reserva de O_2 en la mioglobina y de este modo obtenerlo rápidamente (se le llama roja porque la mioglobina tiene una coloración roja), las fibras blancas obtienen ATP a partir de ácidos grasos (degradados por β -oxidación y por el ciclo del ácido cítrico sintetizan ATP) (Koolman, 2012).

El fosfato de creatina es el amortiguador de ATP más importante a corto plazo, si existe un exceso de ATP (músculo en reposo) se forma creatina por medio de fosforilación por una creatincinasa. La creatina se sintetiza principalmente en el hígado (y en muy baja proporción en otros órganos como el páncreas), mediante la acción de dos enzimas: arginina-glicina amidinotransferasa, que forma guanidinoacetato, y guanidinoacetato metiltransferasa, que sintetiza la creatina. Ésta es transportada a los tejidos que la necesitan, especialmente el músculo.

La creatina y fosfato de creatina son inestables desde el punto de vista químico, por ende se produce un producto estable para ser eliminado, por medio de hidrólisis química y no enzimática, una vez formada la creatinina es eliminada por el riñón (Koolman, 2012).

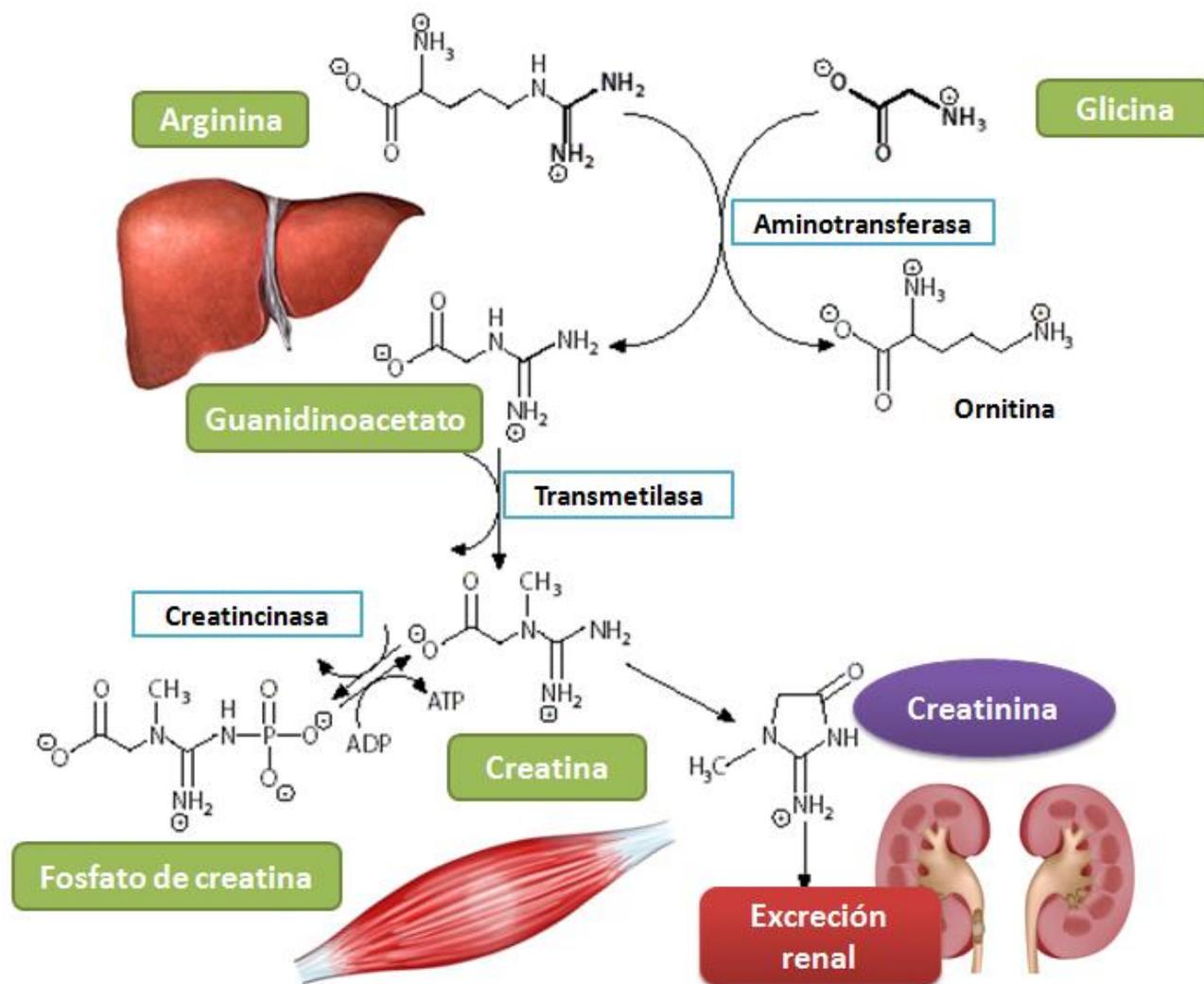


Figura 10. Metabolismo de la creatinina (Figura modificada. Tomada de Fernández G, 2011).

La creatinina es el marcador endógeno de Filtrado Glomerular (FG) más utilizado a pesar de estar sometido a diferentes fuentes de variabilidad como la edad, dieta, sexo y masa muscular (Fernández G, 2011).

Se ha observado en diversos estudios que a bajas tasas de filtración glomerular el valor de creatinina sobreestima la función renal, debido a que las concentraciones de creatinina pueden no sufrir cambios sino hasta que el 25-50% de la función renal se ha perdido. Algunos medicamentos y la presencia de hiperbilirrubinemia pueden modificar las concentraciones de creatinina (Sarisol, 2011).

En recién nacidos (RN: 0-6 días) y neonatos (7-28 días de vida), la creatinina plasmática refleja el valor materno y es proporcionalmente elevada para el tamaño y masa muscular del neonato. Esta cifra desciende progresivamente hasta valores estables al cabo de la segunda semana de vida (Solís, 2006).

Tabla 7. Valores séricos de Creatinina en neonatos y lactantes (Tomado de Otukesh, 2012).

Edad	Creatinina sérica mg/dL	Rango
Día 1	0.62	0.49-0.79
Día 3	0.48	0.37-0.61
Semana 1	0.38	0.31-0.50
Semana 2	0.35	0.27-0.45
Semana 4	0.28	0.23-0.36

3.4.2. CISTATINA C

La cistatina c es un marcador endógeno que se elimina por filtración glomerular y cuyo nivel en sangre está en estrecha relación con el FG. Es una proteína no glicosilada con un peso molecular de 13.3 kDa, constituida por una sola cadena de 120 aminoácidos con dos puentes disulfuro (Fernández G, 2011).

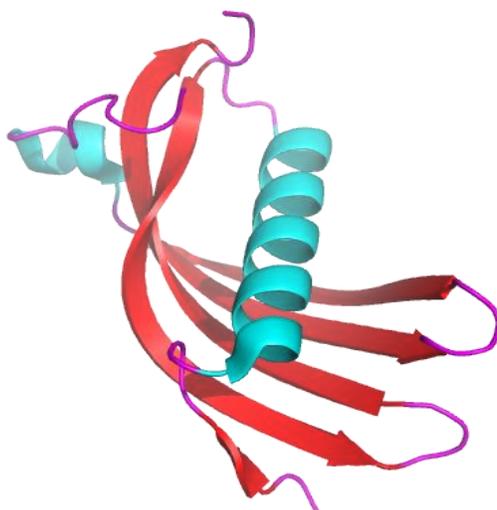


Figura 11. Estructura de la cistatina c humana (Tomado de *Protein Data Bank*, 2015).

Se ha demostrado que la cistatina c se sintetiza en todas las células nucleadas del organismo. Es una proteína pequeña y su punto isoeléctrico de 9.3 le confiere una carga positiva a pH fisiológico, se filtra libremente en el glomérulo, posteriormente es reabsorbida y catabolizada por las células del túbulo proximal (Fernández G, 2011).

Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular. Es un inhibidor de cisteína-proteasas, la cistatina c es el más importante (Fernández G, 2011).

La cistatina c es capaz de detectar la LRA antes que la creatinina, puesto que su concentración sérica se eleva entre 36 y 48 horas antes de que lo haga la concentración de creatinina sérica. Debido a que la cistatina c tiene una vida media más corta que la creatinina y una menor distribución a nivel corporal.

La concentración sérica de cistatina c no se afecta significativamente por los cambios en la masa muscular, lo cual es una ventaja frente a la creatinina en la valoración de la función renal en la población neonatal (Fernández G, 2011)(Vigil, 2013).

Tabla 8. Valores séricos de cistatina c en neonatos y lactantes (Adaptado de Vigil, 2013 y Otukesh, 2012).

Edad	Cistatina c sérica (mg/L)	Rango
Término		
0-3 días	2.16	1.6-2.6
3-30 días	2.02	1.5-2.4
0-3 meses	1.37	0.8-2.3
Neonatos		
Pretérmino		1.36-2.23
Prematuros		1.34-2.57
Día0	1.8	1.1-2.3
Día 3	1.49	1.0-2.3
0-7 días	1.88	1.01-2.9
<1 año		0.75-1.87
1-3 años		0.68-1.60
<i>Método: PETIA (particle-enhanced turbidimetric immunoassay)</i>		

En recién nacidos la concentración sérica de cistatina c se encuentra significativamente elevada debido al grado de inmadurez de las nefronas en cuanto a su capacidad de filtración glomerular (la cistatina C no atraviesa la placenta)(Fernández G, 2011).

3.4.3. UROMODULINA

La uromodulina o proteína de Tamm-Horsfall es una glicoproteína de 95 kDa se compone de 640 aminoácidos y 48 residuos de cisteína, es sintetizada exclusivamente por las células de la extremidad gruesa ascendente del asa de Henle (Lhotta, 2010) (Iorember, 2013).

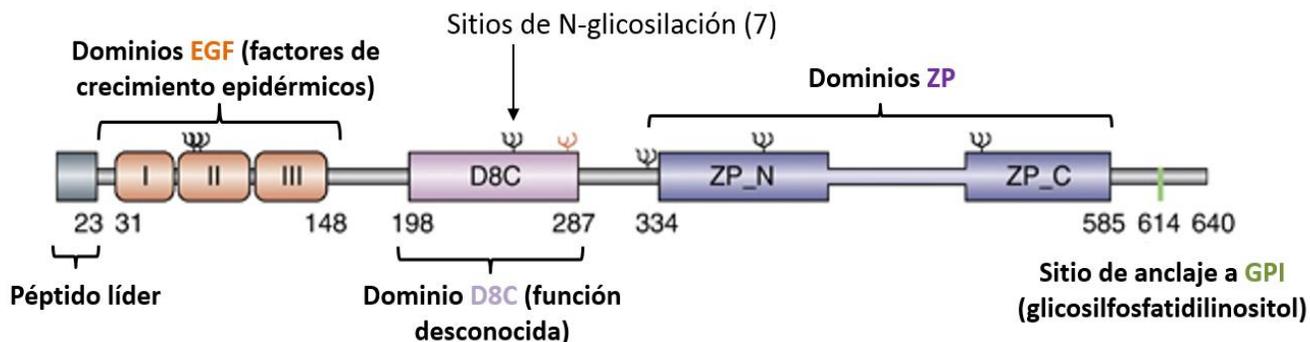


Figura 12. Estructura de la Uromodulina (Tomado de Rampoldi, 2011).

La proteína se encuentra anclada a un grupo GPI (glicosilfosfatidilinositol) el cual se une covalentemente al extremo carboxi terminal de la uromodulina en modificación postraduccional, los dos ácidos grasos del grupo GPI se anclan a la membrana celular (Rampoldi, 2011).

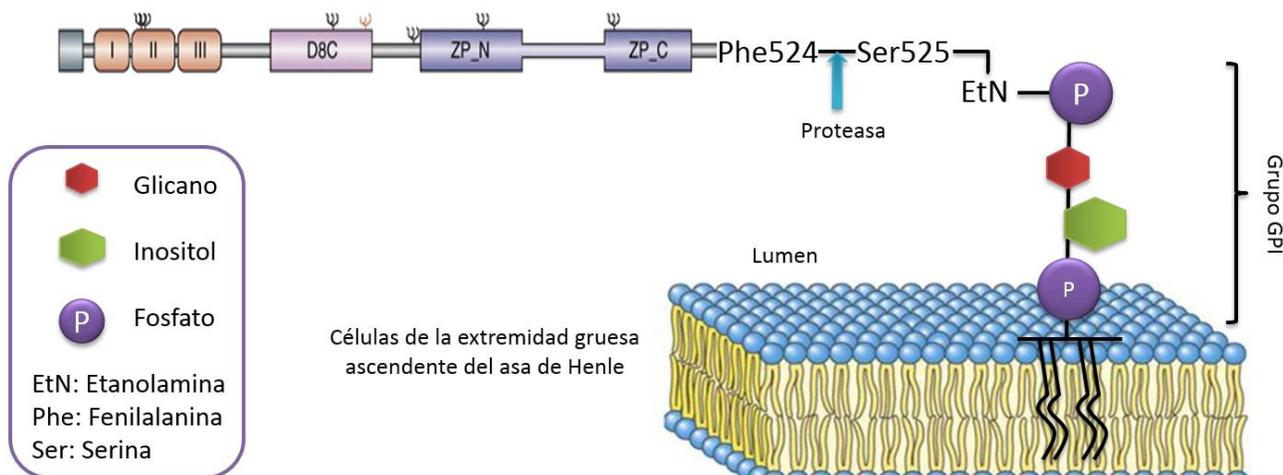


Figura 13. Estructura de la uromodulina anclada a membrana (Figura modificada. Tomado de Rampoldi, 2011).

La proteína se puede localizar en tres sitios, *anclada a membrana* de las células del asa de Henle (Figura 13), excretada hacia la *orina* cuando una proteasa rompe el enlace entre los aminoácidos fenilalanina 524 y serina 525, y en *sangre* debido a que extremo carboxi terminal sufre proteólisis intracelular sin la adición del anclaje de GPI y por lo tanto la forma intracelularmente truncada de la proteína posteriormente es secretada de la célula a través de exocitosis (Jennings, 2007) (Rampoldi, 2011) (Vyletal, 2010) (Wang, 1997).

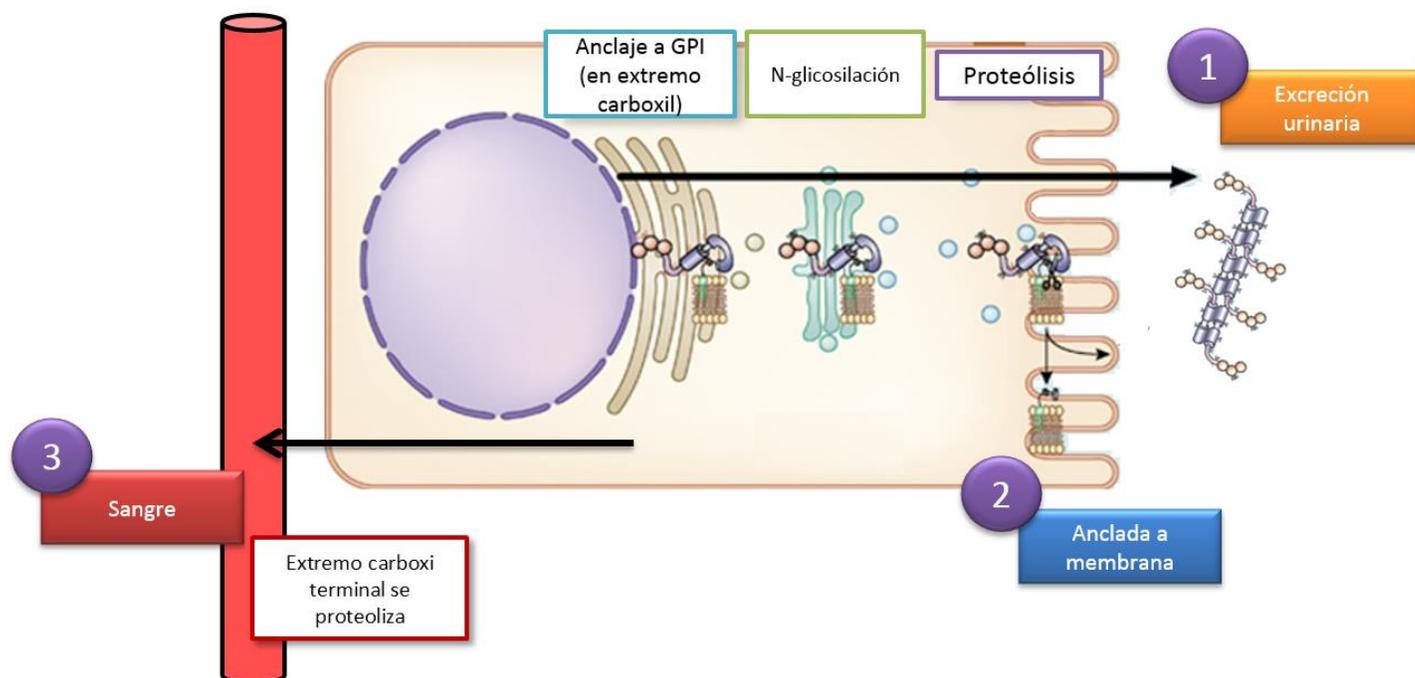


Figura 14. Metabolismo de uromodulina. Los tres sitios en donde se puede ubicar (Figura modificada. Tomada de Rampoldi, 2011).

La uromodulina al sufrir escisión proteolítica y ser liberada a la luz del asa de Henle, forma un gel (Figura 15) , en estudios recientes se ha observado que funciona como un receptor para la unión a diversas citocinas, como TNF- α , C1q, IL-8, IL-6 e IFG- γ (Iorember, 2013). También se ha reportado que esta proteína activa células dendríticas a través de TLR4 (Toll-Like Receptor-4) lo cual culmina en la activación de la vía de señalización NF- κ B (Vyletal, 2010) (López, 2010) (Schmid, 2010).

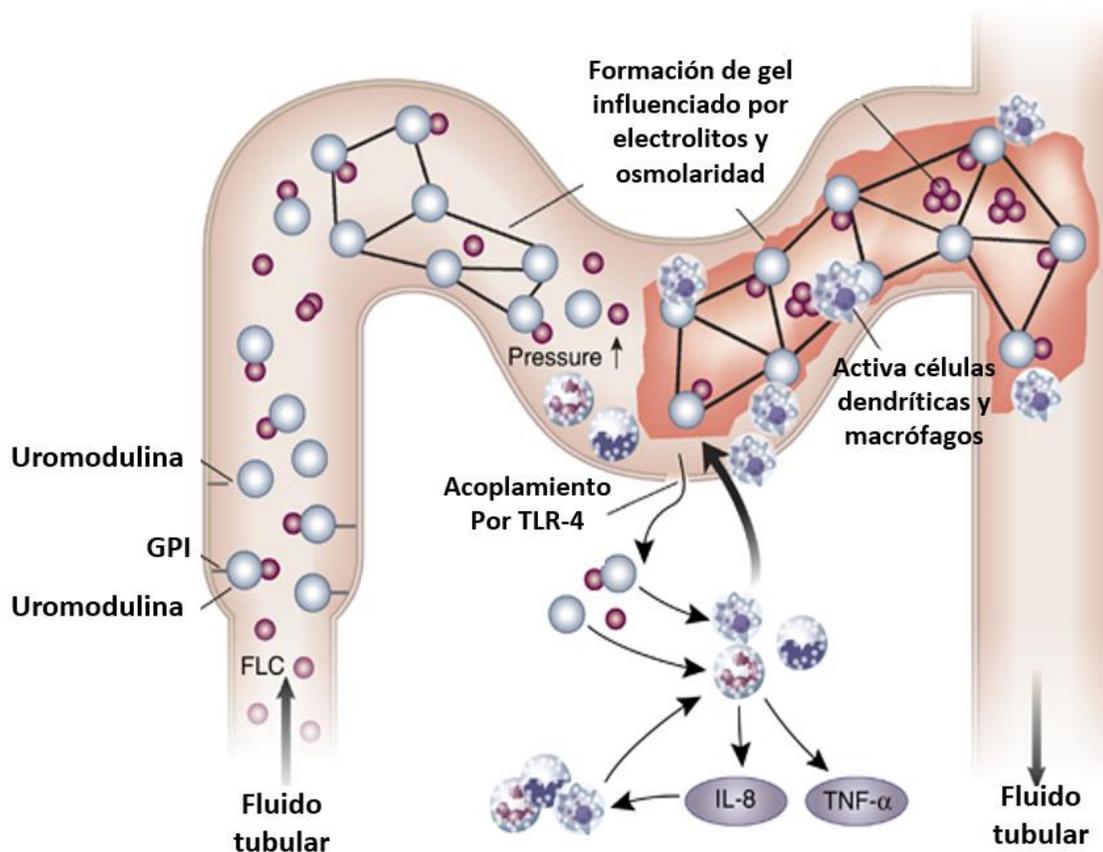


Figura 15. Formación de gel de cadenas libres de uromodulina en el asa de Henle (Tomado de Basnayake, 2011).

En estudios recientes realizados por *Prajczer et al* y *Risch et al* se ha observado que debido a que la uromodulina está presente en sangre, se ha descrito una asociación negativa de dicha proteína en suero y la función renal comportándose de una manera opuesta a los marcadores convencionales de función renal como la creatinina, los niveles de uromodulina baja en suero reflejan una reducción de células o disminución del funcionamiento de las células del riñón, al contrario de lo que ocurre con la creatinina, niveles altos de creatinina nos hablan de una función renal disminuida, del mismo modo que ocurre con el marcador cistatina c (Schmid, 2010) (Prajczer, 2010) (Basnayake, 2011) (Risch, 2014).

Tabla 9. Valores de referencia de uromodulina en suero (Modificado de Risch, 2014 y Alfaham, 1989).

Valores de referencia (ng/mL)	
Neonatos	50-65 ng/mL
Lactantes	60-140 ng/mL

Por lo anterior en este trabajo nos hemos planteado la siguiente **pregunta de investigación**:

¿Cuál es la correlación de los niveles séricos de uromodulina contra cistatina c y creatinina, como marcadores tempranos de lesión renal aguda en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

4. JUSTIFICACIÓN

En los neonatos que por su condición clínica al nacimiento requieren ingreso hospitalario y presentan riesgo alto de sufrir LRA, una forma de evaluar la función renal es a través del índice de filtración glomerular, mismo que involucra la medición de biomarcadores como creatinina y cistatina c. Un posible marcador temprano de función renal es la uromodulina, sintetizada y metabolizada por las células del asa de Henle. Se ha encontrado correlación entre su concentración y las concentraciones de creatinina y cistatina c en adultos, sin embargo no se ha descrito en neonatos y lactantes. Contar con marcadores tempranos de función renal en pacientes de la UCIN, permitirá reconocer cambios en la filtración glomerular y con ello hacer un diagnóstico oportuno de LRA, lo que redundará en evitar un deterioro de la función renal que pueda agravar la condición clínica de los pacientes.

5. HIPÓTESIS

Existe correlación entre los niveles séricos de uromodulina contra cistatina c y creatinina, y esta correlación permitirá emplear a la uromodulina como marcador temprano de lesión renal aguda en pacientes de la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

6. OBJETIVOS

General

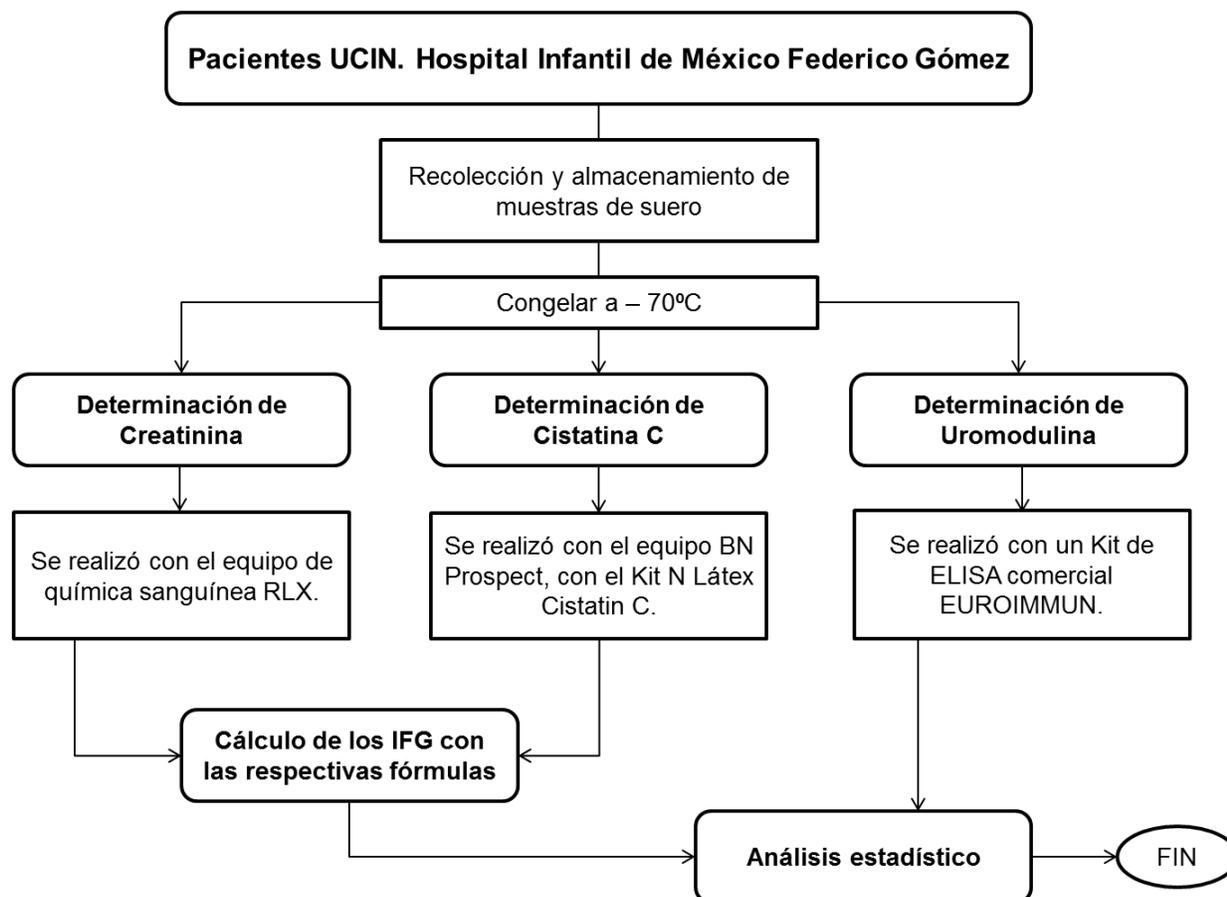
- Determinar la correlación entre uromodulina contra creatinina y cistatina c por medio de la cuantificación de la concentración sérica de dichos marcadores para determinar su utilidad como un marcador temprano de función renal en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Particulares

- Cuantificar los niveles séricos de creatinina, cistatina c y uromodulina en muestras de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Calcular el índice de Filtración glomerular para creatinina y cistatina c.
- Determinar la correlación de la concentración de uromodulina contra las concentraciones de los marcadores creatinina y cistatina c, así como entre la concentración de uromodulina contra el IFG de cistatina c y creatinina.

7. METODOLOGÍA

7.1. DIAGRAMA METODOLÓGICO



7.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal descriptivo, en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), en el periodo de Noviembre de 2014 a Mayo de 2015. Se recolectaron los datos clínicos a partir de los expedientes y se obtuvo una muestra de sangre por venopunción, previa firma de consentimiento bajo información, el muestreo fue no probabilístico por conveniencia, incluyendo a los pacientes bajo los siguientes criterios de *inclusión, exclusión y eliminación*.

Tabla 10. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de pacientes.

Inclusión	Exclusión	Eliminación
Pacientes hospitalizados en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Edad entre 0 a 1 año de edad. Sin diagnóstico de patología renal.	Edad mayor a 12 meses.	Pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad renal.

En la *revisión de expedientes clínicos* se recabaron los siguientes datos: fecha de nacimiento, patologías de base, semanas de gestación, género, edad. La información se concentró en una base de datos en Microsoft Office Excel.

7.3. OBTENCIÓN, ALMACENAMIENTO Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Las muestras de sangre completa centrifugadas a 3500 rpm por 5 min, separación del suero en un tubo de 1.5 mL. Todos los sueros se rotularon y se conservaron a -70°C hasta su uso. El procesamiento de las muestras se inició descongelando los sueros gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente, posteriormente se centrifugaron las muestras.

7.4. CUANTIFICACIÓN DE CREATININA, CISTATINA C Y UROMODULINA

7.4.1. DETERMINACIÓN DE CREATININA SÉRICA

Se realizó con el equipo automatizado para Química Sanguínea Dimension RXL® System, fabricado por Siemens Healthcare Diagnostics, Newark/USA. La concentración del analito, se determinó mediante la reacción de Jaffé modificada. Para ello se verificaron los controles y calibradores para posteriormente introducir las muestras al equipo.

Fundamento: El equipo utiliza una modificación de la reacción cinética de Jaffé descrita por Larsen. Se ha observado que este método es menos susceptible que los métodos convencionales a la interferencia de compuestos de Jaffé positivos que no sean creatinina.

En presencia de una base fuerte como NaOH, el picrato reacciona con la creatinina para formar un cromóforo rojo o también llamado complejo de Janovsky. La velocidad de aumento de la absorbancia a 510 nm se debe a la formación de este cromóforo es directamente proporcional a la concentración de creatinina en la muestra (510, 600 nm). La bilirrubina se oxida mediante ferricianuro de potasio para evitar la interferencia (SIEMENS, 2015).

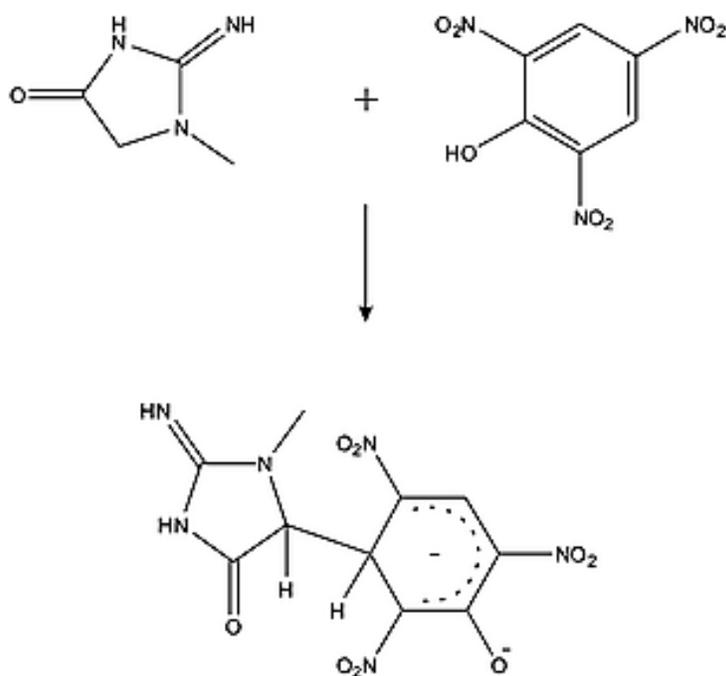


Figura 16. Reacción de Jaffé. (Tomado de Royal Society of Chemistry, 2015)

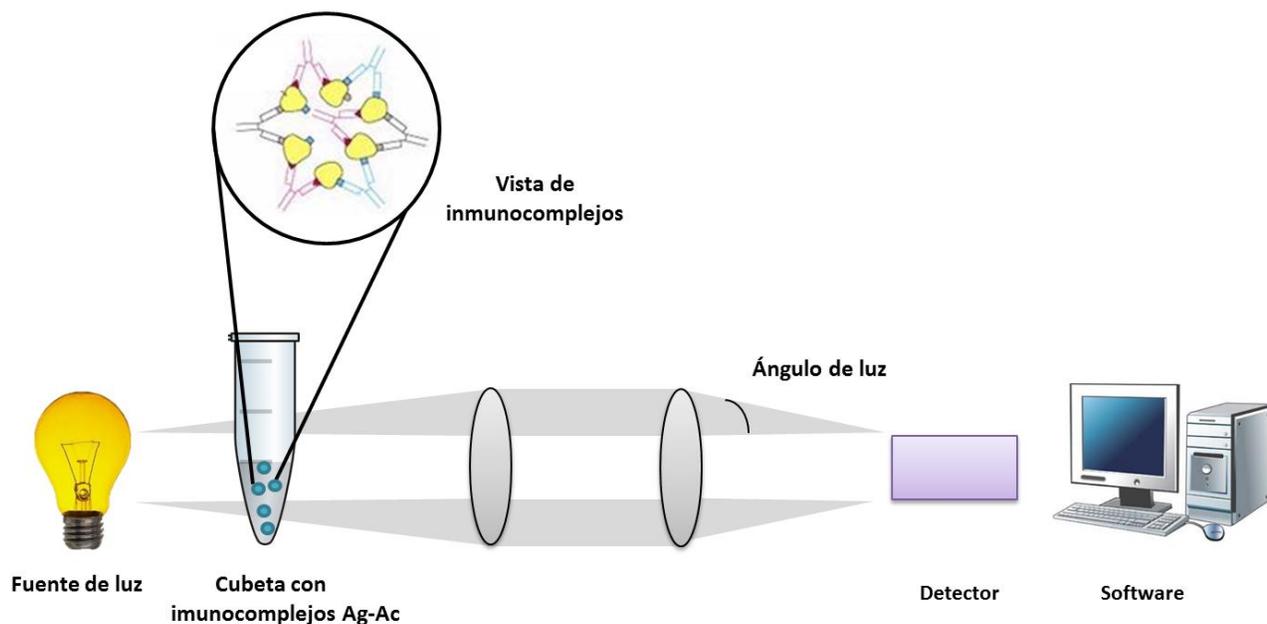
7.4.2. DETERMINACIÓN DE CISTATINA C

Se realizó con un método inmunonefelométrico automatizado en el equipo BN ProSpec® System, fabricado por Siemens Healthcare Diagnostics, con el kit N Látex Cistatina C (N CYSC).

Para ello se verificaron los controles y calibradores para posteriormente introducir las muestras al equipo y se obtuvieron resultados impresos.

Fundamento: En la determinación de concentración de este marcador se utiliza el principio de nefelometría, este es un método para cuantificación de proteínas se basa en la facilidad que tienen muchas de las proteínas para precipitar en determinadas condiciones. Se utilizan reactivos específicos de precipitación, generalmente ácidos orgánicos, y la turbidez producida se compara fotométricamente con la producida por una concentración conocida de proteína.

Cuando la luz incide contra una partícula en suspensión, parte de esa luz es dispersada. La dispersión de la luz por una partícula depende de su tamaño, de su índice de refracción con relación al del líquido que la rodea y de la longitud de onda de la luz. Por lo tanto, la nefelometría se basa en la medida de la luz dispersada a diversos ángulos por una suspensión de partículas (Roca, 2003).



**Figura 17. Fundamento de la nefelometría.
(Modificado de Roca, 2003)**

En el caso de la cistatina c, partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpos específicos para la cistatina c humana se agregan al mezclarse con muestras que contienen cistatina c. Estos agregados dispersan el rayo de luz que pasa a través de la muestra. La intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración de la proteína correspondiente en la muestra. El resultado se evalúa por comparación con un estándar de concentración conocida (SIEMENS, 2015).

7.4.3. DETERMINACIÓN DE UROMODULINA

La concentración de uromodulina se determinó mediante una técnica de ensayo inmunoenzimático (ELISA) EUROIMMUN.

Fundamento: En método de ensayo inmunoenzimático (ELISA), consiste en que uno de los reactantes, el antígeno o anticuerpo, se fija a un soporte sólido previamente a su interacción con el reactante complementario. Debido a esta característica de la técnica y al uso de anticuerpos acoplados a enzimas, la técnica es muy versátil y por esto hay diversas variantes de la misma dentro de las cuales las más comunes son ELISA directo, indirecto y sándwich (Rojas-Espinosa, 2006).

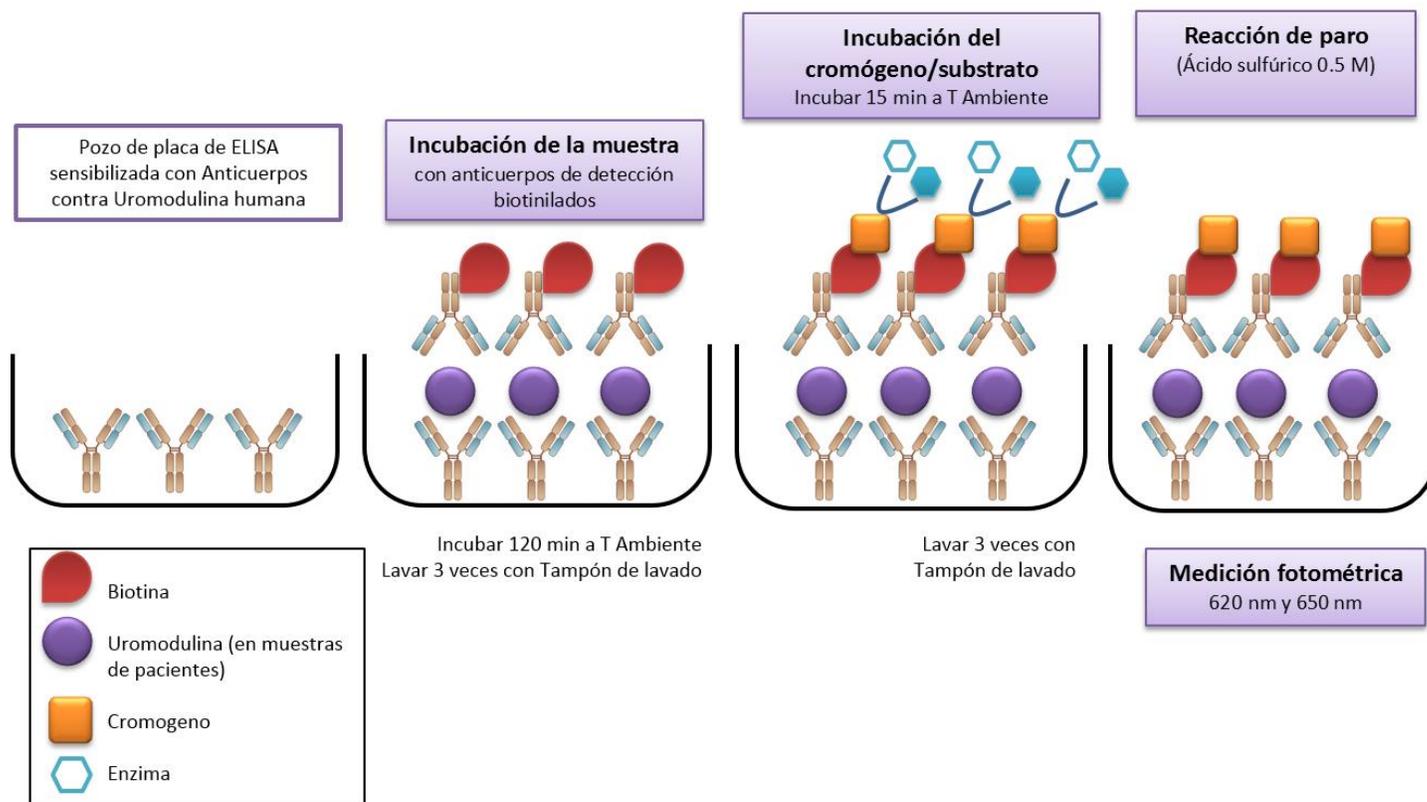


Figura 18. Representación metodológica de ELISA sándwich para uromodulina.
(Figura adaptada. SIEMENS, 2015)

7.5. CÁLCULO DE LOS ÍNDICES DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Después de obtener las concentraciones séricas de Creatinina y Cistatina C se calcula el índice de filtración glomerular, con las siguientes fórmulas:

Tabla 11. Ecuaciones de estimación del IFG utilizadas en el estudio.

Ecuación	Población
$IFG = Kx Talla \frac{cm}{Crs} \left(\frac{mg}{dL} \right)$ <p>K= 0.35 prematuros, 0.45 a término, 0.5 lactantes.</p>	Pediátrica (Fórmula de Schwartz)
$IFG = \frac{75.94}{c_{isC} 1.17}$	Pediátrica (Fórmula de Zappitelli)

7.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- La descripción de la población se realizó utilizando estadística descriptiva en el programa Microsoft Office Excel ®.
- La correlación de los biomarcadores se realizó calculando los valores de los coeficientes de correlación de Spearman y los valores de P utilizando en programa estadístico SPSS ®

7.7. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

A continuación se definen las variables incluidas en este estudio:

Tabla 12. Descripción de variables del estudio.

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Género	Condición orgánica que distingue entre hombres y mujeres	Cualitativo Nominal	Dicotómica: Femenino Masculino
Termino/Pretérmino	Nacimiento antes de las 37 semanas de gestación.	Cuantitativa Nominal	Dicotómica: Termino Pretérmino
Talla	Medida de la longitud del cuerpo	Cuantitativa Continúa	Centímetros
Creatinina sérica	Concentración de creatinina en suero	Cuantitativa Continúa	mg/dL
Cistatina C sérica	Concentración de Cistatina c sérica	Cuantitativa Continúa	mg/L
Uromodulina	Concentración de uromodulina en suero	Cuantitativa Continúa	ng/mL
Índice de Filtración Glomerular (IFG)	Función renal valorada a través de las fórmulas de Schwartz y Zappitelli	Cuantitativa Continúa	mL/min

8. RESULTADOS

Se incluyeron en este trabajo 30 pacientes que fueron ingresados en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de Noviembre de 2014 a Mayo de 2015. La estadística descriptiva mostró un 50% de los pacientes neonatos y 50% lactantes menores. A partir de la revisión de los expedientes clínicos se obtuvieron las características generales presentadas en la tabla 13.

Tabla 13. Características de la población estudiada

	Neonatos n= 15	Lactantes menores n= 15
Edad (días)	9.7 ±5.9	46.1 ±15.6
Género (%)		
Femenino	53%	47%
Masculino	47%	53%
Edad gestacional (semanas)	36.2 ±3.0	36.9 ±1.8
Nacimiento (%)		
Término	53%	53%
Pre-término	47%	47%
Talla (cm)	48.6 ±5.6	47.8 ±5.4
Defunción (%)	27%	7%

Las patologías más frecuentes motivo por el cual fue necesaria la hospitalización de estos pacientes se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 14. Patologías más frecuentes

Patología	%	n
1. Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas (Gastrosquisis, trastorno unilateral de sexoentre otras.)	56	17
2. Septicemia	19	6
3. Afecciones originadas en periodo neonatal (Aspiración de meconio, apnea del recién nacido, etc.)	13	4
4. Tumores malignos	9	2
5. Infecciones respiratorias agudas	3	1
Total	100	30

A continuación se muestran las concentraciones de los biomarcadores séricos y los resultados del cálculo de los índices de filtración.

Tabla 15. Concentración de biomarcadores

	Neonatos Media (min – max)	Lactantes Media (min – max)
Creatinina (mg/dL)	0.88 (0.4 – 2.6)	0.6 (0.3 – 1.9)
Cistatina c (mg/L)	1.46 (0.93 – 2.94)	1.53 (0.52 – 1.9)
Uromodulina (ng/mL)	62.90 (18.55 – 132)	119.54 (10.79 – 300.45)
IFG Creatinina (mL/min)	29.11 (7.27 – 56.25)	53.13 (13.68 – 76.77)
IFG Cistatina C (mL/min)	53.59 (21.5 – 82.57)	66.84 (14.05 – 165.07)

A partir de los resultados anteriores se determinó la **correlación** utilizando la prueba estadística de Spearman entre los niveles de creatinina y cistatina c contra uromodulina (Figuras 20 y 21).

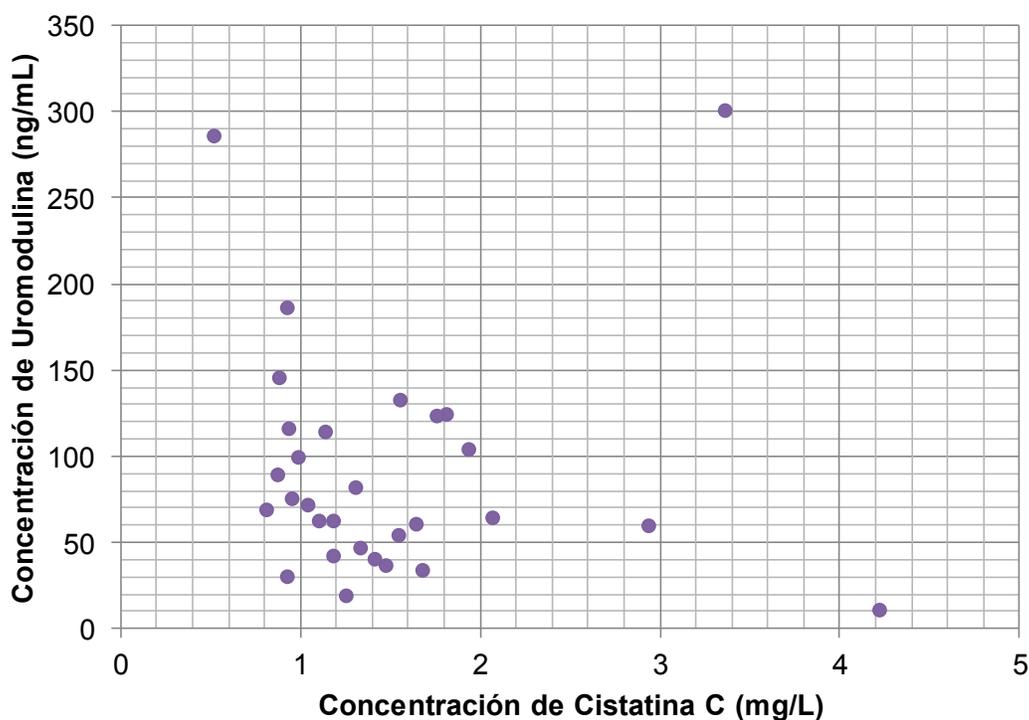


Figura 19. Gráfica uromodulina contra cistatina c.
Coeficiente de correlación de Spearman= 0.217, P= 0.249

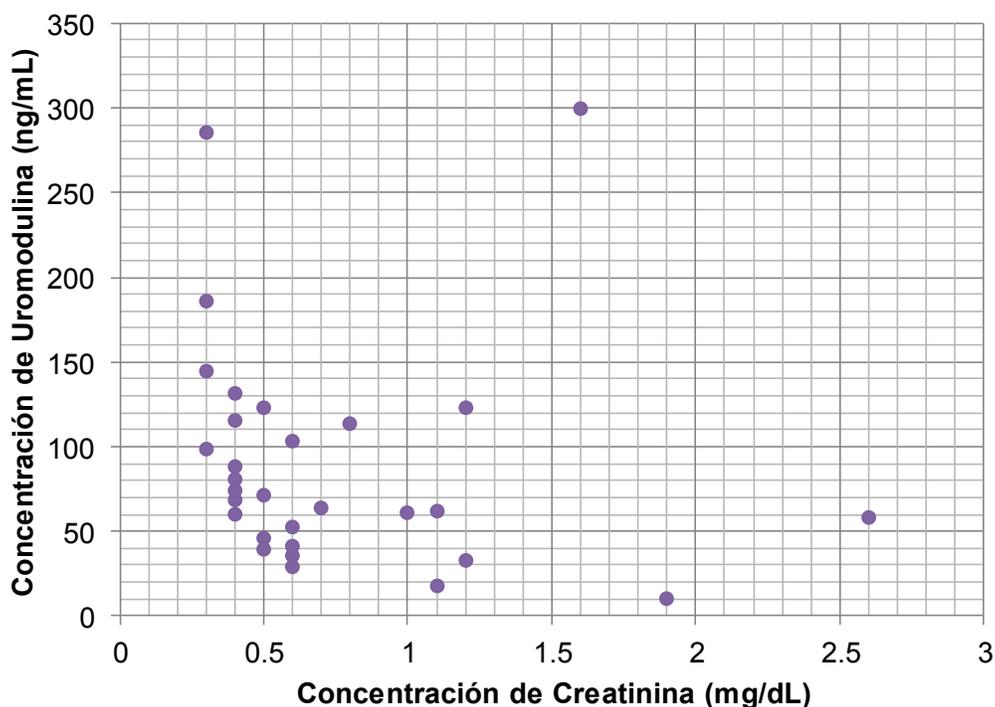


Figura 20. Gráfica uromodulina contra creatinina.
Coeficiente de correlación de Spearman: 0.458, P= 0.011

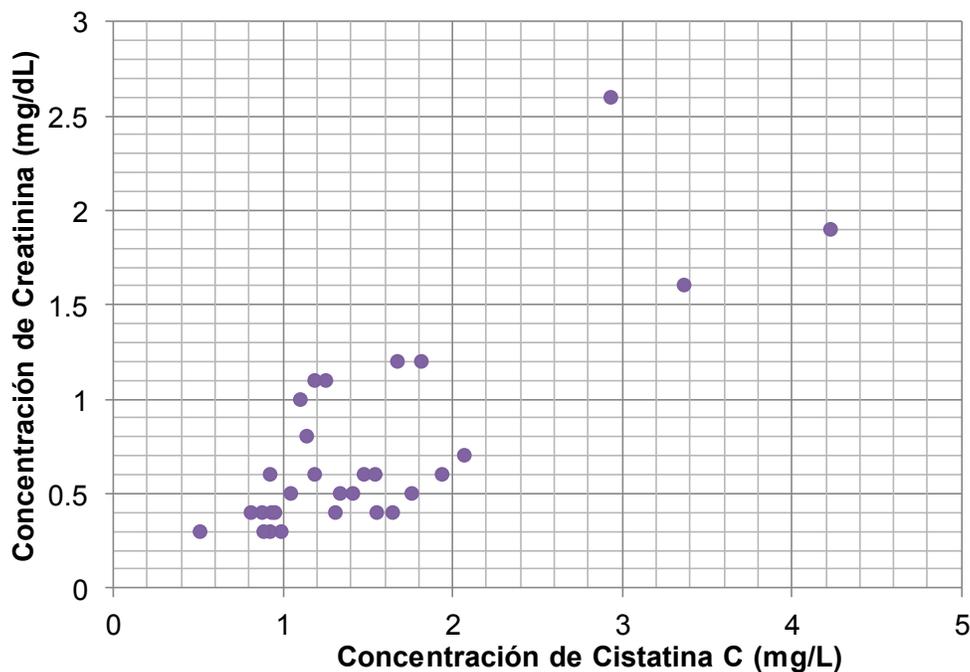


Figura 21. Gráfica de creatinina contra cistatina c.
Coeficiente de correlación de Spearman: 0.672 , P= 0.001

Se determinó la correlación utilizando la prueba estadística de Spearman entre los índices de filtración glomerular de creatinina y cistatina c contra uromodulina (Figuras 22 y 23).

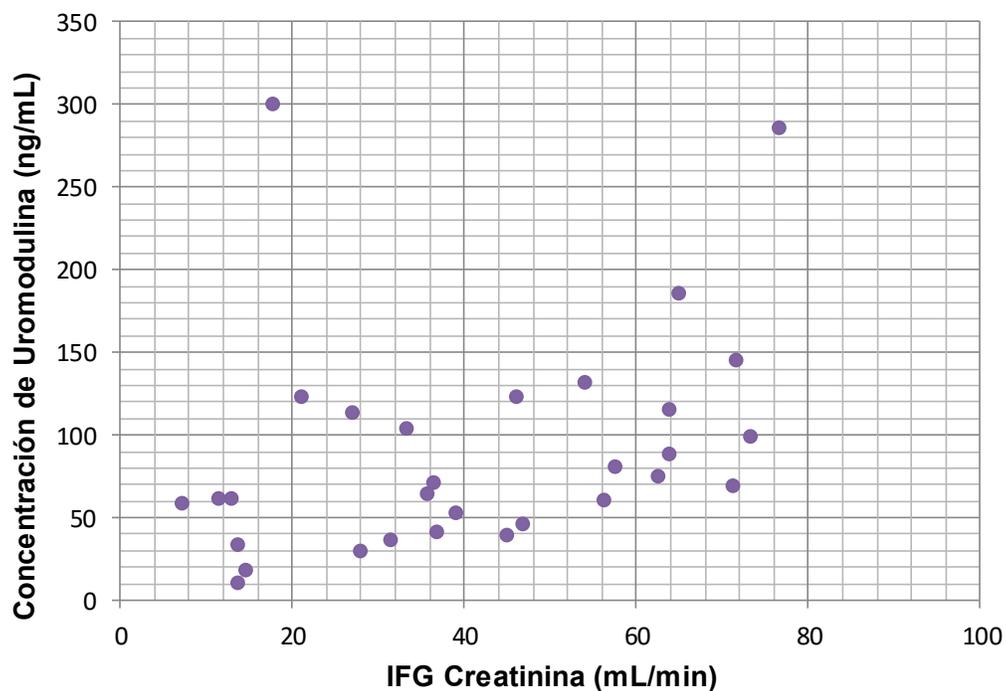


Figura 22. Gráfica uromodulina contra IFG Creatinina.
Coeficiente de correlación de Spearman= 0.486, P= 0.006

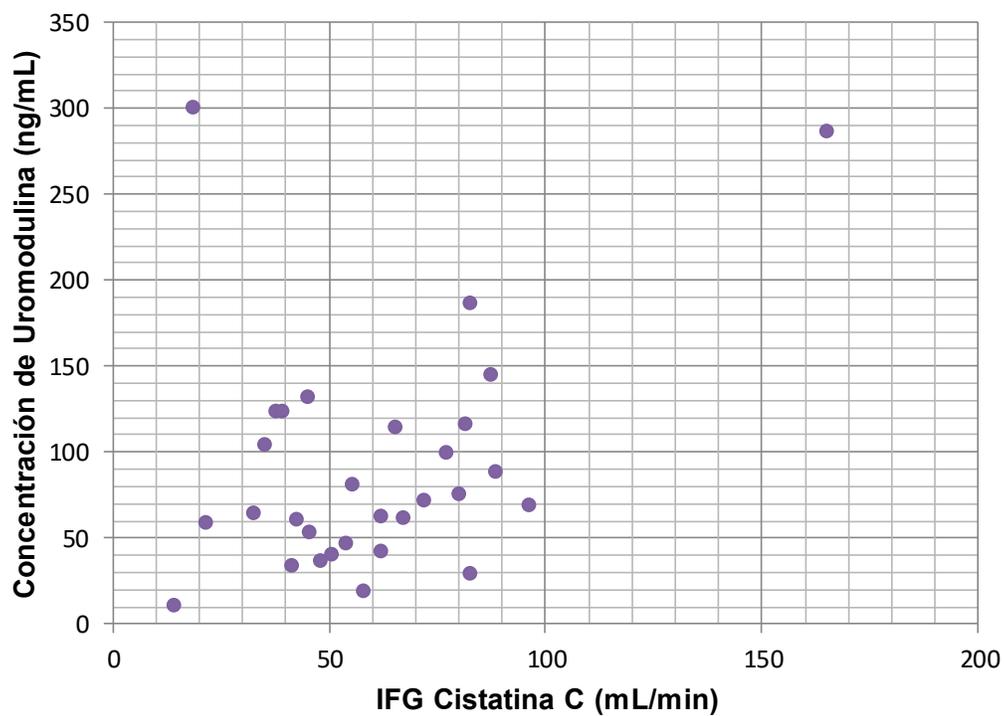


Figura 23. Gráfica uromodulina contra IFG cistatina c.
Coeficiente de correlación de Spearman: 0.212, P= 0.262

Tomando en cuenta los valores de referencia para cada marcador se determinó el riesgo de LRA con alguno de los marcadores fuera de rango.

Tabla 16. Pacientes con riesgo de LRA.

Marcador	Creatinina (mg/dL)	Cistatina c (mg/L)	Uromodulina (ng/mL)	IFG Creatinina (mL/min)	IFG Cistatina C (mL/min)
Valor de Referencia:	Neonatos > 1.0 Lactantes > 0.5	Neonatos > 2.23 Lactantes >1.58	Neonatos y lactantes < 50	Neonatos < 10 Lactantes < 30	Neonatos < 10 Lactantes < 30
Pacientes Neonatos					
1	<u>2.6</u>	<u>2.94</u>	59.07	<u>7.27</u>	21.50
2	0.6	1.48	<u>36.31</u>	31.50	48.00
3	0.6	1.19	<u>41.83</u>	36.75	61.96
4	<u>1.1</u>	1.26	<u>18.55</u>	14.64	57.95
5	<u>1.1</u>	1.19	62.00	11.45	61.96
6	0.6	0.93	<u>29.41</u>	28.00	82.57
7	0.5	1.34	<u>46.48</u>	46.80	53.92
8	<u>1.2</u>	1.68	<u>33.55</u>	13.71	41.39
9	<u>1.2</u>	1.82	123.55	21.00	37.69
10	0.8	1.14	113.72	<u>27.00</u>	65.15
Pacientes Lactantes					
1	0.5	<u>1.76</u>	123.21	46	39.19
2	<u>0.6</u>	1.42	<u>39.76</u>	45	50.38
3	<u>0.7</u>	<u>1.94</u>	103.72	33.33	34.97
4	<u>1.9</u>	4.23	<u>10.79</u>	<u>13.68</u>	<u>14.05</u>
5	<u>0.7</u>	<u>2.07</u>	64.24	35.71	32.42
6	<u>1.6</u>	<u>3.37</u>	300.45	<u>17.81</u>	18.33

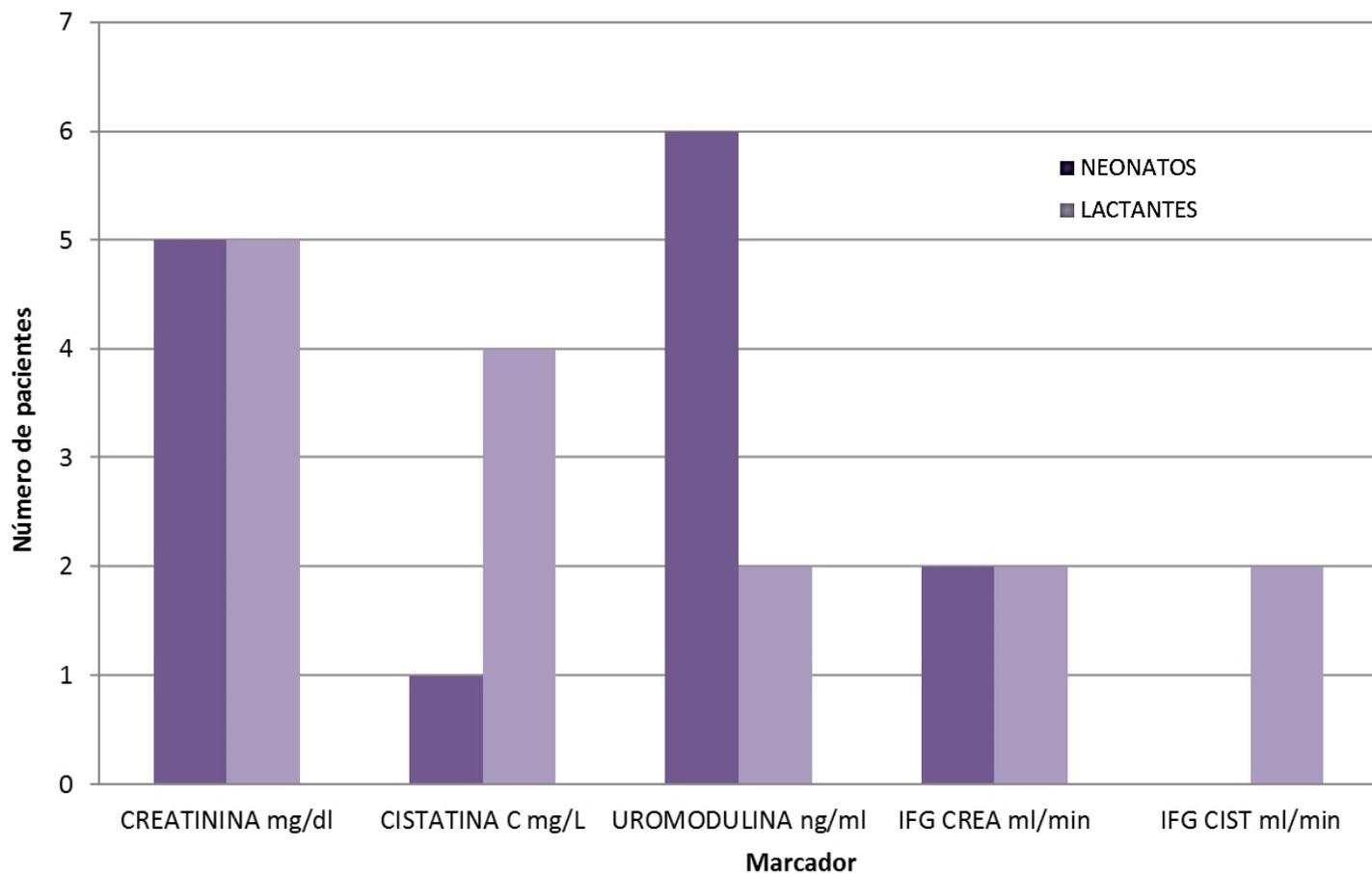


Figura 24. Pacientes identificados por marcador con riesgo de LRA.

9. DISCUSIÓN

En este trabajo se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos, 50 % femenino y 50 % masculino de la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez, los cuales para su análisis se dividieron en neonatos y lactantes.

El 53% de la muestra fueron de término, es decir nacieron alrededor de las 37 SDG, y el 47% de la población estudiada fueron de pre-término, antes de las 37 SDG.

Ser prematuro es un factor de riesgo para diversas enfermedades, debido a que el recién nacido no se encuentra completamente desarrollado y pueden surgir complicaciones como ictericia, hipoglicemia, hipocalcemia, entre otras.

Los efectos adversos de los tratamientos, la inmadurez de los órganos y los trastornos específicos que dan lugar al parto prematuro contribuyen a la morbilidad y mortalidad neonatales asociadas a los recién nacidos prematuros (Behrman, 2000).

Las patologías más frecuentes en los pacientes estudiados se indican en la Tabla 14, en donde se observa como primera causa de ingreso a la UCIN las malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas (56%), lo que coincide con lo reportado por *Fernández et al* en el boletín médico del Hospital Infantil en el 2012, en donde reportan que dentro de las primeras tres causas de muerte se encuentran las malformaciones, deformaciones y anomalías cromosómicas.

Dichos pacientes presentan alto riesgo de LRA debido a que las malformaciones y deformaciones afectan a más de un órgano, y son sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores exponiéndose al uso de medicamentos nefrotóxicos y a infecciones intrahospitalarias.

Se conoce que el 5% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente desarrollan LRA y que el riesgo se incrementa un 20% en los hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos (Revista Medica Electrónica, 2013).

El 20% de nuestro grupo de estudio presentan como patología de base septicemia, o mejor conocida como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), debida a la invasión de bacterias u hongos presentes en el sistema circulatorio, ante ello, el sistema inmune produce como respuesta a la presencia de estos microorganismos sustancias pro inflamatorias que ponen en marcha el SRIS, *Verma et al*, encontraron que la sepsis es la causa más común de muerte neonatal en el mundo, es responsable de alrededor del 30 al 50% de muertes entre los neonatos, el mismo grupo de investigadores reportan que las bacterias gram negativas (71.42%), son más comunes que las gram positivas (28.57%), *Klebsiella spp* (48.21%) fue el patógeno más común encontrado en su grupo de estudio.

Cuando se sospecha de una sepsis, se realiza la administración de antimicrobianos de amplio espectro y poder bactericida. Sin embargo la capacidad del paciente para metabolizar o eliminar los fármacos antimicrobianos es uno de los factores más importantes del huésped que hay que considerar, sobre todo cuando la elevación de las concentraciones séricas o tisulares de los fármacos administrados es potencialmente tóxica.

En el caso de los pacientes de la UCIN su metabolismo aún es inmaduro y es más complicado para ellos metabolizar y eliminar los fármacos, por tanto, hay mayor riesgo de presentar LRA (Mandell, 2012) (Behrman, 2000).

Las afecciones originadas en el periodo neonatal se presentan en el 13% de nuestros pacientes incluidos en el estudio, tales como el síndrome de aspiración del meconio y apnea del recién nacido mismos que causan graves complicaciones a los neonatos en el desarrollo y adaptación de los órganos a la vida extrauterina, debido a que el oxígeno no llega en cantidades necesarias a las células, incluido el riñón. Lo cual es similar a lo reportado por *Fernández y colaboradores*, quienes reportan que la primer causa de muerte infantil en México son las afecciones originadas en el periodo neonatal, con un 49.81%.

Los pacientes estudiados se presentó 16% de defunciones, a causa de malformaciones congénitas (Tabla 13), lo que coincide con las principales causas de defunción reportadas en la literatura por *Fernández et al*, quienes indican que son la segunda causa de muerte en la población infantil.

La LRA es considerada como un evento adverso debido al tratamiento y patologías diversas en los recién nacidos y lactantes de la UCIN, por la alta incidencia de este evento es necesario evaluar continuamente la función renal de estos pacientes por medio de biomarcadores como creatinina, cistatina c y uromodulina, los cuales se analizaron en el estudio, en donde los pacientes presentaron alto riesgo de LRA debido a las patologías descritas anteriormente, los marcadores más utilizados actualmente son la creatinina y cistatina c, los cuales se comportan de manera similar, pero debido a la variabilidad biológica como la masa muscular, edad, sexo, dieta, entre otras, es necesario estudiar otros marcadores de función renal, como la uromodulina, que no depende de los factores descritos, como lo señalaron *Prajczer et al* y *Risch et al* en sus estudios.

La media de las concentraciones de los marcadores (creatinina, cistatina c y uromodulina) y los respectivos IFG (Tabla 15) obtenidas en este estudio, en donde se observó que los niveles de creatinina en neonatos (0.4 – 2.6 mg/dL) son más elevados en comparación a los lactantes (0.3 – 1.9 mg/dL).

Las concentraciones de cistatina c a diferencia que la concentración de creatinina fue mayor en los neonatos (0.93 – 2.94 mg/L) en comparación con los lactantes (0.52 – 1.9 mg/L).

Lo anterior nos indica que la creatinina materna está presente en los primeros días de vida, descrito anteriormente por *Fraga et al*, lo que no ocurre con la cistatina c debido a que no atraviesa la placenta y no se afecta por los cambios en la masa muscular, lo cual es una ventaja frente a la creatinina en la valoración de la función renal en la población neonatal.

En cuanto a las concentraciones de uromodulina, en los neonatos (18.55 – 132 ng/mL) fueron menores que en los lactantes (10.79 – 300.45 ng/mL), este biomarcador aumenta en función de la madurez que el riñón adquiere, la maduración morfológica y funcional del riñón se logra en el transcurso del primer año de vida, lo que coincide con los resultados reportados por *Alfaham et al*, quienes estudiaron la relación entre la edad y el índice de filtración glomerular encontrando relación entre estas variables.

Se observó que el IFG en neonatos es menor que en los lactantes para ambos marcadores (IFG creatinina: 29.11 mL/min, IFG cistatina c: 53.59 mL/min), lo que nos muestra que el IFG aumenta en función de la edad y por tanto es dependiente de la maduración del riñón.

También se determinó la correlación entre la concentración de cistatina c vs creatinina, la cual mostró una correlación moderada ($\rho = 0.672$), dicha correlación nos indica que estos marcadores se comportan de manera muy similar como lo describe *Salazar et al*, en un estudio realizado en la misma institución, reportando una correlación fuerte entre estos marcadores en la población infantil (2-18 años de edad) con y sin riesgo de enfermedad renal. La figura 21, muestra una tendencia positiva, a medida que la concentración de creatinina aumenta, también la concentración de cistatina c aumentará.

Por otro lado la correlación de las concentraciones de uromodulina vs cistatina c y creatinina, y contra sus respectivos índices IFG, mostraron correlaciones débiles ($\rho = 0.26-0.50$). La tendencia de los puntos en las figuras 19 y 20 nos indica que a mayor concentración del biomarcador (creatinina, cistatina c), la concentración de uromodulina se verá disminuida, en razón de que los biomarcadores aumentan con el daño renal mientras que la producción de uromodulina es menor cuando existe lesión renal. Al realizar la correlación con los IFG esto no se observó, debido a que se calculan tomando en cuenta otros parámetros (edad gestacional, talla entre otros) que nos acercan a la estimación de la función renal real (Figuras 22 y 23).

Tomando en cuenta los valores de referencia para cada marcador en las poblaciones estudiadas, se identificaron 16 pacientes con riesgo de LRA con al menos un marcador fuera de rango, 10 pacientes neonatos y 6 lactantes (Tabla 16).

La medición única de la concentración de creatinina permitió identificar 10 pacientes neonatos y lactantes (Neonatos: 5, Lactantes: 5), sin embargo, cuando se determinó el IFG, el número de pacientes identificados se redujo (Figura 24); del mismo modo ocurrió con la cistatina c, con la que se logró identificar a un paciente neonato y cuatro lactantes, y con el IFG únicamente dos lactantes.

Con el biomarcador uromodulina se identificaron 6 neonatos y 2 lactantes con LRA, lo que nos indica que este marcador es más adecuado para la evaluación de la función renal en neonatos, al contrario que los marcadores cistatina y creatinina. La uromodulina es sintetizada exclusivamente por las células de la extremidad gruesa ascendente del asa de Henle, lo cual lo hace ser un marcador específico del órgano que se quiere evaluar, información que apoyan *Lhotta et al* y *Jennings et al*.

Los niveles de uromodulina baja en suero reflejan una reducción de células o disminución del funcionamiento de las nefronas, al contrario de lo que ocurre con la creatinina y cistatina c, niveles altos nos hablan de una función renal disminuida (Iorembor, 2013).

Lo descrito por *Borup et al* indica que una sola medición de la función renal proporciona una estimación momentánea del paciente, mientras que varias mediciones a través del tiempo son útiles para detectar cambios durante el tiempo de estancia de los pacientes en la UCIN, que es esencial en el seguimiento al tratamiento de la mayoría de las patologías en los neonatos y lactantes, y con ello evitar complicaciones que comprometan la evolución del paciente.

10. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Conclusiones

- Se logró cuantificar los niveles séricos de creatinina, cistatina c y uromodulina, así como el IFG en muestras de pacientes neonatos y lactantes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Se observó correlación débil entre la concentración de uromodulina vs las concentraciones de creatinina y cistatina c, y sus respectivos IFG.
- La determinación de los niveles de cistatina c y uromodulina permitió la identificación de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez con riesgo de Lesión Renal Aguda.

Perspectivas

Este trabajo descriptivo proporciona la pauta para realizar estudios prospectivos de cohorte para los pacientes de la UCIN del Hospital infantil de México con una muestra representativa de la población a estudiar y con patologías bien descritas y estudiadas, para posteriormente poder utilizar a los biomarcadores de manera más oportuna en los pacientes y así poder prevenir la LRA y por tanto disminuir el número de defunciones entre la población.

11. REFERENCIAS

1. Akin, L. (23 de Junio de 2013). *Biblioteca Pediátrica De la Salud*. (D. Pierce-Smith, Editor) Recuperado el 26 de Abril de 2015, de Biblioteca Pediátrica De la Salud:
<http://childrensnational.staywellsolutionsonline.com/Spanish/Pediatric/HighRiskNewborn/90,P05498>
2. Alexánderson, R. e. (2014). *Fisiología cardiovascular, renal y respiratoria*. En R. e. Alexánderson, *Fisiología cardiovascular, renal y respiratoria*. México. D, F.: El Manual Moderno.
3. Alfaham, M. e. (1989). *Serum Tamm-Horsfall protein levels in childhood: relationship with age and glomerular filtration rate*. *Nephron*, 216-221.
4. Askenazi, D. (2010). *Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns*. *The journal of pediatrics*, 270-275.
5. Basnayake, K. (2011). *The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury*. *International society of nephology* , 1289-1301.
6. Behrman, R. e. (2000). Nelsón. *Tratado de Pediatría* (Vol. 1). México, D.F.: McGraw Hill.
7. Borup, T. (2012). *Estimating renal function in children: A new GFR model based on serum cystatin C and body cell mass*. *Danish medical journal*.
8. Chattas, G. (2007). *Cuidados al recién nacido en el periodo de transición*. *Revista Enfermería Neonatal*.
9. Dorum, S. (2012). *Reference values of serum cystatin C for full term and preterm neonates*. *Indian journal pediatrics*, 1037-1042.
10. Durkan, M. e. (2011). *Acute kidney injury post neonatal asphyxia*. *The journal of pediatrics*.
11. EuroStemCell. (s.f.). *EuroStemCell*. Recuperado el Agosto de 2015, de EuroStemCell:
<http://www.eurostemcell.org/es/factsheet/enfermedades-renales-c%C3%B3mo-pueden-ayudar-las-c%C3%A9lulas-madre>
12. Fernández, C. (2012). *Principales causas de mortalidad infantil en México: tendencias recientes*. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 144-148.
13. Fernández, G. (2011). *Cistatina C en la evaluación de la función renal*. *Laboratorio Clínico*, 50-62.
14. Filler, C. e. (2003). *The Schawrtz formula for estimation of GFR be replaced by Cistatin C formula*. *Pediatric Nephrology*, 881-985.
15. Fraga, G. (2014). *Evaluación básica de la función renal en pediatría*. *Protocolos. Asociación Española de Pediatría.*, 21-35.
16. Gordillo, G. (2009). *Nefrología Pediátrica*. Barcelona, España.: Elsevier.

17. Guignard, J. (2012). *Glomerular filtration rate in neonates*. En *Nephrology fluid electrolyte physiology* (págs. 117-135). Elsevier.
18. Instituto Nacional de Geografía y Estadística. (2015) *Mujeres y hombres en México 2014*. México, D.F.
19. Iorember, F. (2013). *Uromodulin: old friend with new roles in health and disease*. *Pediatric nephrology*, 1151-1158.
20. Jennings, P. (2007). *Membrane targeting and secretion of mutant uromodulin in familial juvenile hyperuricemic nephropathy*. *American society of nephrology*, 264-273.
21. Jetton, J. G. (21 de Julio de 2014). *Acute Kidney Injury in the Neonate*. *Clinics in Perinatology*, 41, 487 - 502.
22. Jurado, O. e. (2011). *Guía esencial de diagnóstico y terapéutica en pediatría*. México, D.F.: Médica Panamericana.
23. Koolman, J. (2012). *Bioquímica Humana. Texto y atlas*. México, D. F.: Médica Panamericana.
24. Lee, J. e. (2013). *Serum cystatin c during 30 posnatal days is dependent on the postconceptional age in neonates*. *Pediatric Nephrology*, 1073-1078.
25. Lhotta, K. (2010). *Uromodulin and chronic kidney disease*. *Kidney and blood pressure research*, 393-398.
26. López, G. (2010). *Proteína de Tamm-Horsfall: Implicaciones clínicas en la vía urinaria*. *Boletín Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora*, 125-128.
27. Malyszko, J. e. (2011). *Markers of kidney function in the elderly in relation to the new CKD-EPI formula for estimation of glomerular filtration rate*. *Archives of Medical Science*, 658-664.
28. Mandell, G. e. (2012). *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica* (séptima ed., Vol. 1). Barcelona, España.: Elsevier.
29. McGraw Hill. (2006). *McGraw Hill's access surgery*. Obtenido de McGraw Hill's access surgery: http://web.uni-plovdiv.bg/stu1104541018/docs/res/skandalakis'%20surgical%20anatomy%20-%202004/Chapter%2023_%20Kidneys%20and%20Ureters_fichiers/loadBinaryCAQFGWX6.jpg
30. Midlandstech.edu. (2015). *Midlands Technical College*. Obtenido de Midlands Technical College: <http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio211/chap26/sld009.htm>
31. Montañés, B. (2014). *Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños*. *Anales de pediatría*.
32. Organización mundial de la salud. (2013). *Organización mundial de la salud*. Obtenido de Organización mundial de la salud: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es/>
33. Ortega, P. e. (2008). *Insuficiencia renal aguda en el periodo neonatal*. *Protocolos de neonatología: Asociación española de pediatría*, 411-422.

34. Otukesh, H. e. (2012). *Glomerular Function in Neonates*. Iranian Journal of Kidney Diseases, 166-172.
35. Pérez, E. e. (2014). *Evaluación de la función renal en el recién nacido*. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría, 37-51.
36. Prajczar, S. (2010). *Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression*. Nephrology Dialysis Transplantation, 1896-1903.
37. Protein data Bank. (2015). *RCSB PDB*. Recuperado el 16 de 05 de 2015, de RCSB PDB: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3GAX>
38. Rampoldi, L. e. (2011). *The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease*. International Society of Nephrology, 338-347.
39. Revista Medica Electrónica. (Enero de 2013). *Portales Medicos.com*. Recuperado el 22 de Julio de 2015, de Portales Medicos.com: <http://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/insuficiencia-renal-aguda-pacientes-pediatricos/3/>
40. Risch, L. e. (2014). *The serum uromodulin level is associated with kidney function*. Clin Chem Lab Med.
41. Roca, P. e. (2003). *Bioquímica técnicas y métodos*. Madrid, España.: Hélice.
42. Rodríguez, R. (2008). *Insuficiencia renal neonatal*. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina, 14-20.
43. Rojas-Espinosa. (2006). *Inmunología de memoria*. México, D.F.: Médica panamericana.
44. Royal Society of Chemistry. (2015). *Chemspider*. Obtenido de Chemspider: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.568.html?rid=a7400500-4ada-4310-af75-c9c8c27fecf7>
45. Saladin, K. (2013). *Anatomía y fisiología. La unidad entre forma y función*. México, D.F.: McGraw Hill.
46. Salazar, M. e. (2015). *Cistatina C como prueba de rutina para evaluar la función renal en pacientes pediátricos*. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.
47. Sarisol, C. e. (2011). *Función renal en el recién nacido*. Perinatología y Reproducción Humana, 161-168.
48. Schmid, M. e. (2010). *Uromodulin facilitates neutrophil migration across renal epithelial monolayers*. Cellular Physiology and Biochemistry, 311-318.
49. SIEMENS. (2015). *Flex reagent cartridge*.
50. SIEMENS. (2015). *N Latex Cystatin C*.
51. Silverthorn, D. (2007). *Fisiología Humana. Un enfoque integrado*. México, D.F.: Médica panamericana.
52. Solís, G. e. (2006). *Insuficiencia renal aguda del neonato*. Protocolos de neonatología, 135-139.
53. Sulemanji, M. (2013). *Neonatal renal physiology*. Seminars in pediatric surgery, 195-198.

54. Suman, P. (2014). *Newborn and the kidney*. En Manual of pediatric and nephrology (págs. 493-516).
55. Treiber, M. (2006). *Cystatin C versus creatinine as a marker of glomerular filtration rate in newborn*. The middle european journal of medicine, 66-70.
56. Venegas, C. (2011). *Detección temprana de falla renal aguda en pacientes con factores de riesgo en la unidad de cuidado intensivo*. Acto colombiana de cuidado intensivo, 182-186.
57. Verma, P. (2015). *Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern*. International Journal of Contemporary Pediatrics, 176-180.
58. Vigil, A. e. (2013). *Cistatina C, ¿algo más que la estimación del filtrado glomerular? Hipertensión y riesgo vascular*, 58-69.
59. Vyletal, P. e. (2010). *Uromodulin biology*. Kidney and blood pressure research, 456-475.
60. Wang, J. e. (1997). *Proteolysis of the Carboxil-Terminal GPI signal independent of GPI modification as a mechanism for selective protein secretion*. American Chemical Society, 14583-14592.