



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**EL BALANCE HIDRICO ES UN FACTOR DETERMINANTE
DE LA FUNCIÓN RENAL, EN LA TERAPIA INTENSIVA
NEONATAL
TESIS**

PRESENTADA POR

Alejandro Carmona Cuevas

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

ASESOR

Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda

Aguascalientes, Ags, 30 de enero del 2017



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CARTA DE ACEPTACIÓN

“EL BALANCE HIDRICO ES UN FACTOR DETERMINANTE DE LA FUNCION RENAL EN EL PACIENTE DE LA TERAPIA INTENSIVA NEONATAL”

TESIS DE POSGRADO QUE SE REALIZA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTADA POR:

Dr. Alejandro Carmona Cuevas.

Dra. María Eugenia Paniagua Medina

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dra. Lucila Martínez Medina

Jefe del Departamento de Pediatría

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dr. Víctor Antonio Monroy Colín

Profesor Titular del Posgrado de Pediatría

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda

Asesor metodológico y de tesis, Médico Adscrito del Departamento de Pediatría

Centenario Hospital Miguel Hidalgo



UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE AGUASCALIENTES

ALEJANDRO CARMONA CUEVAS
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“EL BALANCE HÍDRICO ES UN FACTOR DETERMINANTE DE LA FUNCIÓN RENAL, EN LA TERAPIA INTENSIVA NEONATAL”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 24 de Enero de 2017.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa del Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primera instancia a mi familia, participes en mi vida, pilar continuo en mi desarrollo personal, y eternos compañeros; A mis padres (Humberto y Mely), mis Hermanos y hermana (Daniela, Humberto y Edgar)

A mis maestros y a mi asesor de tesis, los cuales dentro del gremio y fuera de él, me han inspirado para lograr a ser mejor ser humano, y orientarme hacia un horizonte de profesionalismo y verdad.

A mis compañeros residentes, médicos internos y estudiantes, ellos fueron tripulantes de la misma galera durante este viaje.

A todo el personal del Centenario Hospital Miguel Hidalgo: Médico, Enfermería, Administrativos.

A todos los pacientes que fueron mis maestros, jueces y cómplices de mi educación pediátrica.

A todos ustedes. Muchas Gracias.

DEDICATORIAS

A mi familia, por haber sido un apoyo incondicional durante toda mi vida.

A mis compañeros, por ser coparticipes en esta travesía.

A mis maestros, en especial aquellos que se preocuparon por mi aprendizaje, muy especialmente a la Dra. Maricela García Arellano, Dra. Margarita Esquivel, Dr. Felipe de Jesús Patiño Félix, Rafael Jiménez, quienes cambiaron mi modo de aprender la medicina y la pediatría.

A mi asesor de tesis y metodología, Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda, por su tiempo, esfuerzo y paciencia.

“A veces una batalla lo decide todo, y a veces la cosa más insignificante decide la suerte de una batalla”

Napoleón Bonaparte.

INDICE GENERAL.

Índice general 1

Índice de tablas 2

Índice gráficas 2

Acrónimos..... 3

Resumen..... 3

Abstract..... 4

1. Introducción..... 5

1.1. Planteamiento del problema 5

1.2. Pregunta de investigación 6

1.3. Justificación..... 6

1.4. Objetivos 6

2. Marco teórico 6

2.1 Cambio corporal de agua en feto y neonato 6

2.1.1 Compartimientos de fluidos corporales 6

2.1.2 Agua corporal y sólidos en la restricción de crecimiento intrauterino o infantes de talla baja para la edad gestacional 7

2.1.3 Cambios transicionales de agua corporal posterior al nacimiento..... 8

2.1.4 Implicaciones clínicas de los cambios de agua corporal..... 9

2.2 Lesión renal durante el periodo neonatal..... 9

2.2.1 Epidemiología de la lesión renal en neonatos 13

2.3 Etiología de la lesión renal en neonatos 14

2.3.1 Lesión pre renal..... 14

2.3.2 Lesión renal aguda isquémica 16

2.3.3 Lesión renal aguda nefrotóxica..... 19

2.3.4 Lesión vascular 19

2.3.5 Uropatía obstructiva 20

2.4 Manejo de lesión renal en neonatos 21

2.4.1 Medidas preventivas para el manejo de lesión renal en neonatos 21

2.4.2 Agonistas de receptores diuréticos y de dopamina..... 21

2.4.3 Manejo de electrolitos..... 22

2.4.4 Terapia para disminuir lesión y promover recuperación	24
2.4.5 Terapia de remplazo renal.....	24
2.4.6 Dialisis peritoneal	24
2.4.7 Hemodialisis	26
2.4.8 Hemofiltración	27
2.5 Pronóstico	28
3. Material y métodos	29
4. Procesamiento y presentación de la información.....	31
5. Resultados	31
6. Discusión.....	36
7. Conclusión	37
8. Bibliografía	38

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1 Distribución de los líquidos corporales.....	7
Tabla 2 Etiología de falla renal	10
Tabla 3 Criterios pRIFLE	12
Tabla 4 Presentación de variables	32
Tabla 5 Modelo lineal univariado	33
Tabla 6 Análisis univariado de variables dicotómicas	34
Tabla 7 Análisis multivariado.....	35

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Balance hidrico global y falla renal.....	33
Gráfica 2 Relación balance hídrico y estado nutricio	35
Gráfica 3 Relación estancia hospitalaria e insuficiencia renal aguda.....	36

ACRÓNIMOS.

AKI. Lesión renal aguda (*Acute kidney injury*).

CKD. Lesión renal crónica (*Cronic kidney injury*).

ARA. Antagonistas del receptor de angiotensina.

COX. Ciclooxygenasa.

IECAS. Inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina.

RIFLE. Risk (Riesgo), Injury (lesión), Failure (falla), Loss (pérdida), End stage kidney disease (enfermedad renal terminal).

PCA. Persistencia del conducto arterioso.

AINES. Anti inflamatorios no esteroideos.

RESUMEN.

Introducción. El desarrollo de la falla renal aguda en los pacientes neonatales ha sido un reto continuo desde el surgimiento de las terapias intensivas neonatales. Esto ha orillado a crear estrategias para la detección oportuna y técnicas específicas para el manejo de la misma. El desarrollo de estrategias para identificar factores de riesgo puntuales ha sido un hito en la neonatología, el presente estudio intenta definir como factor puntual el manejo de líquidos y balance hídrico como determinante del desarrollo de falla renal aguda en nuestra terapia intensiva neonatal.

Material y métodos. Se captaron los pacientes internados en la terapia intensiva neonatal en el periodo comprendido entre 1 de enero del 2010 al 30 de diciembre del 2014. Se incluyeron pacientes ingresados en la UCIN durante dicho periodo con estancia mayor a 72 horas, excluyendo pacientes sin hoja de balance hídrico, con daño renal previamente establecido, pacientes con terapia sustitutiva previa, con diagnóstico de gastrosquisis. Utilizando para el estudio programas básicos: Descriptivos y frecuencias (medidas de tendencia central y porcentaje) Análisis univariado : Prueba exacta de Fisher, Kaplan Meier (Chi cuadrada - variable tiempo Log Rank) , t de Student. Modelo Lineal Univariado (ANOVA DE DOS FACTORES) Análisis multivariado: Regresión logística binaria con nivel de significancia <0.05.

Resultados. Fueron incluidos en el estudio un total de 130 pacientes (n), quedando excluidos 6 por no cumplir con criterios, del total 48 (38.7%) fueron del sexo femenino y 78 (61.3%) del sexo masculino. El promedio de la edad gestacional fue 35.3 ± 3.2 . El promedio de estancia hospitalaria fue de 15 días ± 9.7 , en relación al balance hídrico global resultó de $-1.38 \text{ ml} \pm 50 \text{ ml}$ (Rango -184 ml a 127 ml) corroborado en relación a hoja de balance hídrico ofrecido por la UCIN. La presencia de daño renal agudo se presentó en el 18.5% de los pacientes.

Conclusión. El balance hídrico negativo en los pacientes recién nacidos, es un factor de riesgo independiente para desarrollar insuficiencia renal aguda en la etapa neonatal. El impacto no se visualiza porque la gran mayoría de los pacientes en este periodo de vida cuando se presenta daño renal agudo, son pacientes no oligúricos.

ABSTRACT

Introduction. The development of acute renal failure in neonatal patients has been a continuous challenge since the emergence of neonatal intensive therapy. This has led to the creation of strategies for timely detection and specific techniques for managing it. The development of strategies to identify specific risk factors has been a milestone in neonatology, the present study attempts to define as a point factor the management of fluids and water balance as a determinant of the development of acute renal failure in our neonatal intensive care.

Material and methods. Patients admitted to neonatal intensive care were enrolled in the period from January 1, 2010 to December 30, 2014. Patients admitted to the NICU during this period with a stay greater than 72 hours, excluding patients without a balance sheet With previously established renal damage, patients with previous replacement therapy, with a diagnosis of gastroschisis. Using for the study basic programs: Descriptives and frequencies (measures of central tendency and percentage) Univariate analysis: Fisher exact test, Kaplan Meier (Chi square - variable time Log Rank), Student t. Univariate Linear Model (TWO-FACTOR ANOVA) Multivariate analysis: Binary logistic regression with significance level <0.05 .

Results. A total of 130 patients (n) were included in the study, 6 were excluded because they did not meet criteria, 48 (38.7%) were female and 78 (61.3%) were male. The mean gestational age was 35.3 ± 3.2 . The mean hospital stay was 15 days ± 9.7 , in relation to the global water balance, it was $-1.38 \text{ ml} \pm 50 \text{ ml}$ (Range -184 ml to 127 ml) corroborated in relation to the water balance sheet offered by the NICU. The presence of acute renal damage was present in 18.5% of the patients.

Conclusion. Negative fluid balance in newborn patients is an independent risk factor for developing acute renal failure in the neonatal stage. The impact is not visualized because the great majority of patients in this period of life when acute renal damage is present, are non-oliguric patients.

1. INTRODUCCIÓN.

El manejo del recién nacido con falla renal, ha sido un reto continuo desde el surgimiento de las terapias intensivas neonatales. Esto ha orillado a crear estrategias para la detección oportuna y técnicas específicas para el manejo de la misma.

El aumento en la sobrevivencia de los recién nacidos pretermino en las terapias intensivas ha sido otro reto a los que se enfrenta la neonatología en últimas décadas, los cambios en la función renal en relación al desarrollo desde la etapa fetal hasta el estado postnatal continúan siendo uno de los factores imprescindibles para implementar estrategias en la prevención y manejo de falla renal durante esta etapa de la vida.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En estudios recientes se ha demostrado que los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda en la etapa neonatal pueden tener consecuencias morfológicas y fisiológicas de manera tardía y ser un factor de riesgo para desarrollar daño renal crónico en etapas posteriores de la vida. La disminución del flujo sanguíneo renal, dentro de ellas la hipovolemia, es un factor fundante para el desarrollo de un daño renal de tipo isquémico. El monitoreo del balance hídrico en paciente durante el periodo neonatal, resulta entonces un factor de importancia en el manejo de pacientes en las terapias intensivas neonatales.

1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿El balance hídrico dentro del control neonatal en terapia intensiva, afecta directamente la función renal, con desarrollo de falla del órgano y deterioro de sus funciones a mediano y largo plazo?

1.3 JUSTIFICACIÓN.

Dentro de la clasificación de daño renal agudo, se establece concepto de fallo renal tipo No-oligúrica, y es aquella, que a pesar de la elevación de la creatinina el gasto urinario normal o elevado y ocurre en un tercio de los pacientes con asfixia severa, por ende, se considera que existe un subdiagnóstico. El balance hídrico es fundamental para evitar insulto a la fisiología renal; este estudio ayudara a divulgar la importancia que tiene el balance hídrico en el neonato críticamente enfermo, mostrando el impacto que llega a tener un manejo inadecuado de los líquidos.

1.4 OBJETIVOS.

General.

Identificar si el balance hídrico global es un factor de riesgo independiente en la incidencia del daño renal agudo (AKI) en el recién nacido que se encuentra en terapia intensiva neonatal.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 CAMBIO EN EL AGUA CORPORAL DEL FETO Y EL NEONATO.

2.1.1 Compartimientos de fluido corporal.

El agua es el elemento más abundante de composición corporal. Se divide en dos compartimientos: intracelular (LIC) y extracelular (LEC); a su vez, este último se divide en fluido intersticial y volumen plasmático (tabla 1)

En la gestación temprana (24 semanas), el agua corporal total (ACT) del feto es muy alta ($\approx 86\%$ de peso corporal), y la mayoría (60%) se encuentra en el compartimiento extracelular. Con el avance de la edad gestacional y crecimiento fetal, el contenido de agua total corporal disminuye. Este decline se atribuye a un aumento en los componentes

sólidos del cuerpo, el cual se evidencia por un aumento en el compartimiento intracelular y un decline del compartimiento extracelular. Al término de la gestación, el agua corporal total disminuye a 78% del peso corporal, en el cual un 44% ocupa el compartimiento extracelular, 34% en el compartimiento intracelular, y el restante 22% como masa sólida.¹

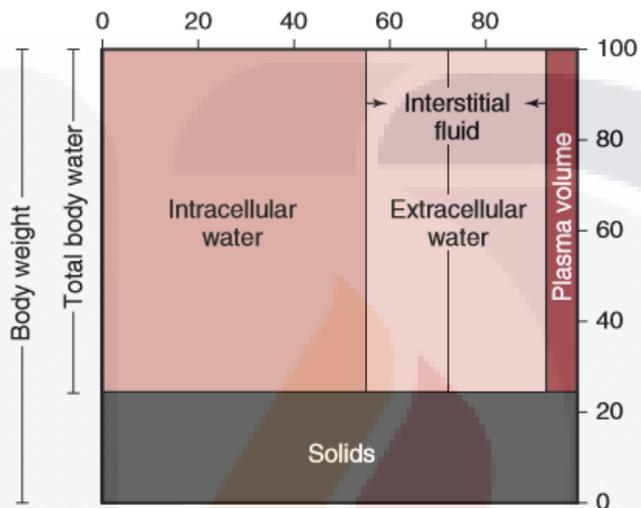


Tabla 1. Tomado de Richard. A. Polin MD; Nephology and fluids/electrolyte physiology second edition: 2012.

Al año de edad, el agua corporal total es de aproximadamente 70% del peso corporal; la mayoría se encuentra en el compartimiento intracelular (42%), y el resto en el extracelular. Los sólidos ocupan aproximadamente un 30% de peso corporal.²

2.1.2 Agua corporal y sólidos en la restricción de crecimiento uterino o infantes con talla baja para la edad gestacional.

Durante el crecimiento intrauterino normal, el contenido de agua corporal total disminuye de un 94% de peso corporal en el primer trimestre del embarazo, al 78% al término del mismo, causado por acumulo de sólidos corporales. En los primeros dos trimestres de la gestación, los sólidos corporales aumentan por la acreción de proteínas y minerales, y existe poco depósito de grasa. Se conoce a partir de análisis químicos post mortem que, a las 27 semanas de gestación, un 86% de peso corporal es agua, 12% son sólidos libres

de grasas, y solamente un 2% es grasa. Las medidas in vivo en infantes con peso adecuado para la edad gestacional pre termino (PAEG) con un peso al nacimiento menor de 1500g mostraron un contenido de agua corporal total de 83%, sin detección de tejido adiposo, utilizando resonancia magnética Gd (MRT). Durante el último trimestre de gestación, la proporción de sólidos corporales aumenta de un 14 a 24%, debido a los depósitos de tejido adiposo, que equivale de un 10 a 15% del peso al nacer.^{3,4,5}

Una reducción en los depósitos proteicos y minerales en una gestación temprana puede interrumpir el desarrollo de los órganos, a tal punto que los neonatos PBEG pre termino tienen una mayor tasa de mortalidad, y mayor prevalencia de enfermedad pulmonar crónica que en aquellos neonatos PAEG de la misma edad gestacional.⁶

En resumen, un crecimiento fetal aberrante afecta la composición corporal de manera significativa. Un crecimiento fetal acelerado resulta en un aumento de los sólidos corporales y tejido adiposo con una disminución relativa de agua corporal. En restricción del crecimiento intrauterino, esto resulta en una reducción de tejido adiposo, con un aumento relativo de agua corporal. Debe notarse que los cambios de agua corporal en ambas situaciones son relativos sin un aumento absoluto de los contenidos.

2.1.3 Cambios transicionales de agua corporal posterior al nacimiento.

Según la literatura mundial, se ha descrito por muchos años la presencia de una contracción universal de ACT en los infantes posterior al nacimiento, el cual se asocia a una pérdida del 7 a 15% del peso corporal al término de la primera semana. La magnitud de la contracción es inversamente proporcional a la madurez. Los infantes de término tienen un promedio de pérdida de peso del 5 al 7% durante la primera semana, pero los neonatos prematuros y prematuros extremos pueden perder del 10 a 15% de peso corporal, durante ese mismo tiempo.⁷

2.1.4 Implicaciones Clínicas de los Cambios de Agua Corporal.

La terapia con fluidos en el periodo neonatal tiene los siguientes objetivos: permitir la ocurrencia de contracción fisiológica de volumen extracelular, permitir una pérdida de peso postnatal de aproximadamente 10% del peso corporal, buscar un balance de fluidos y sodio negativo durante los primeros 3 días de vida y minimizar las pérdidas insensibles

a través de a piel. Para lograr dichas metas es de suma importancia una vigilancia estrecha del manejo de líquidos y electrolitos en el paciente, así como el monitoreo continuo de balance hídrico.^{8,9}

2.2 LESION RENAL DURANTE EL PERIODO NEONATAL.

El daño renal agudo (AKI) y El daño renal crónico (CKD) en los neonatos es un problema más común de lo que se reporta en la literatura mundial y para ello existen distintas causas de lesión renal en los recién nacidos. (tabla. 2)

Aunque en muchos casos de AKI puede existir resolución con un regreso a la función renal normal, en otras ocasiones pueden resultar en daño permanente y con desarrollo al corto plazo, mediano o largo plazo¹⁰

Se conoce que las enfermedades renales como displasia renal, uropatía obstructiva, y necrosis cortical pueden llevar a una CKD. En contraste, se ha pensado que el AKI causada por insultos hipóxico-isquémicos y nefrotóxicos era reversible, con una reversión a función renal normal. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que estos insultos pueden resultar en alteraciones fisiológicas y morfológicas en el riñón, el cual puede llevar a una enfermedad renal en el futuro. Por tanto, el AKI en los neonatos, de cualquier tipo de causa puede ser un factor de riesgo para el desarrollo posterior de CKD.

El AKI se clasifica como pre-renal, enfermedad renal intrínseca (la cual incluye insultos vasculares y uropatías obstructivas). En los recién nacidos, el daño renal puede tener un inicio prenatal en el caso de enfermedades congénitas como displasia renal con o sin uropatía obstructiva, y en enfermedades genéticas como enfermedad renal poliquística¹¹

<p>Prerenal injury</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decreased true intravascular volume <ul style="list-style-type: none"> • Dehydration • Gastrointestinal losses • Salt-wasting kidney or adrenal disease • Central or nephrogenic diabetes insipidus • Third-space losses (sepsis, traumatized tissue) • Decreased effective intravascular blood volume <ul style="list-style-type: none"> • Congestive heart failure • Pericarditis, cardiac tamponade
<p>Intrinsic kidney disease</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute tubular necrosis <ul style="list-style-type: none"> • Ischemic/hypoxic insults • Drug induced: aminoglycosides, intravascular contrast, NSAIDs • Toxin mediated: endogenous toxins, rhabdomyolysis, hemoglobinuria • Interstitial nephritis <ul style="list-style-type: none"> • Drug induced: antibiotics, anticonvulsants • Idiopathic • Vascular lesions <ul style="list-style-type: none"> • Cortical necrosis • Renal artery thrombosis • Renal venous thrombosis • Infectious causes <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis • Pyelonephritis
<p>Obstructive uropathy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstruction in a solitary kidney • Bilateral ureteral obstruction • Urethral obstruction
<p>Congenital kidney diseases</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysplasia or hypoplasia • Cystic kidney diseases <ul style="list-style-type: none"> • Autosomal recessive polycystic kidney disease • Autosomal dominant polycystic kidney disease • Cystic dysplasia • In utero exposure to ACE inhibitors or ARBs

Tabla 2. Tomado de Richard. A. Polin MD; Nephology and fluids/electrolyte physiology second edition: 2012.

AKI y CKD pueden resultar de exposición in útero a agentes que interfieren con la nefrogénesis como son los inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina (IECAs), bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARAs) y se formula hipótesis sobre inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). La exposición de un feto en desarrollo a IECAs y ARAs se ha asociado a disfunción renal aguda y crónica, muerte fetal y una

mineralización inadecuada. La exposición a IECAs y ARAs es dañina al desarrollo renal cuando el feto se expone en el 2º y 3er trimestre.¹²

El AKI en los recién nacidos también puede ser adquirida en el periodo postnatal debido a lesiones hipoxicas-isquemicas e insultos tóxicos. Así como en los niños mayores, el AKI adquirido en hospital suele ser multifactorial. Debido a que la nefrogénesis se da aproximadamente a partir de 34 semanas de gestación, los insultos isquémicos, hipóxicos o tóxicos en el riñón en desarrollo de los neonatos prematuros puede resultar en AKI, así como en complicaciones a largo plazo asociadas con una nefrogénesis interrumpida. El manejo de fluidos y electrolitos debe ser manejado de manera apropiada sin importar si la enfermedad renal es congénita o adquirida.¹²

Actualmente no existe una definición uniforme de AKI en pacientes pediátricos o neonatales, y se define de maneras múltiples. Sin embargo, la mayoría de las definiciones de AKI identifica un cambio de creatinina sérica, en los neonatos, el AKI se define por un cambio en la creatinina sérica según la edad gestacional. El AKI se caracteriza por un aumento en la concentración de creatinina sérica y desechos nitrogenados, una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG), y la incapacidad del riñón para regular de manera apropiada la homeostasis de fluidos y electrolitos.¹³

Posterior al nacimiento, la creatinina sérica del neonato es un reflejo de la función renal materna, y no puede ser utilizado como medición para la función renal. En neonatos de término saludables, la TFG aumenta rápidamente, y la creatinina sérica disminuye de 0.4 a 0.6mg/dl (35.4-53 umol/L), a las 2 semanas de vida, la creatinina sérica disminuye a una tasa más lenta que los infantes prematuros. Por tanto, el uso de creatinina sérica como determinante de insuficiencia renal requiere la edad gestacional al momento de nacimiento y edad postnatal, así como de factores maternos.^{13,14}

Un cambio en la creatinina sérica es una medida aproximada de la función renal, y que se necesitan de determinantes de tiempo real. Estudios recientes han investigado el uso de biomarcadores tempranos, para dar un diagnóstico previo a los cambios de lesión renal. Los biomarcadores investigados incluyen los cambios en lipocalina neutrofila asociado a gelatinasa (NGAL) y niveles de Cistatina C y cambios urinarios en NGAL, Interleucina 18 (IL18) y molécula de lesión renal-1 (KIM-1). NGAL muestra promesa en niños con cirugía

cardiaca como un marcador temprano de AKI. Los estudios en neonatos prematuros y a término indican que el NGAL urinario es detectable, y se correlaciona con el peso al nacer y edad gestacional, sin embargo, los niveles de estos aumentan en neonatos con función renal normal. Se necesitan pues de estudios adicionales.^{15,16}

La definición de AKI en los pacientes pediátricos ha sido variable. Una nueva clasificación, llamada RIFLE (Riesgo de disfunción renal, Injuria renal, Falla de función renal, Loss (perdida) de función renal, y End-Stage (Enfermedad renal terminal) se ha propuesto como una clasificación estandarizada de AKI en adultos, y ha sido adaptada para los pacientes pediátricos. El RIFLE pediátrico (pRIFLE) clasifica de mejor manera a los pacientes pediátricos con AKI.^{17,18} (tabla 3)

pRIFLE scale	Estimated Creatinine Clearance (eCCl)	Urine Output
Risk	eCCl decrease by 25%	< 0.5 ml/ Kg / h for 8 h
Injury	eCCl decrease by 50%	< 0.5 ml/ Kg / h por 16 h.
Failure	eCCl decrease by 75% or < 35 ml/ min / 1.73 m ²	< 0.3 ml/ kg / h for 24 h. Anuric for 12 h.
Loss	Persistent failure > 4 weeks	
End Stage	End Stage Renal disease Persistent failure > 3 months	

Tabla. 3. Tomada de Asociación española de pediatría, Lesión renal aguda/ protocolos 2008.

Aunque una disminución en la excreción de orina es una manifestación clínica común de AKI, existen formas que se asocian a una excreción normal. Mientras los recién nacidos con lesión pre renal (causada por hipoxemia/isquemia, o necrosis cortical) son más proclives de tener oligo/anuria (excreción de orina <1.0ml/kg/h), los neonatos con insultos nefrotóxicos, incluyendo nefrotoxicidad por aminoglicosidos y nefropatía por contraste son más probables de tener AKI con excreción de orina normal. La morbilidad y mortalidad de AKI no oligurica es substancialmente menor que en AKI con oliguria.¹⁸

2.2.1 Epidemiología de la lesión renal en neonatos.

El AKI en neonatos es común, y contribuye de morbilidad y mortalidad. Aunque la incidencia y prevalencia precisa de enfermedad renal en neonatos es desconocida en nuestro medio hospitalario.

Existen estudios que refieren que la incidencia varía de un 6 a 24% en recién nacidos de la UCIN, y en un estudio, el AKI era común en neonatos con tratamiento cardiaco quirúrgico. Los neonatos con asfixia severa tenían una alta incidencia de AKI, aunque esta es menos común en neonatos con asfixia moderada, con un AKI no oligúrica, oligúrica y anúrica de 60, 25 y 15%, respectivamente.¹⁹

En otros estudios se ha demostrado que un peso muy bajo al nacer (VLBW <1500g), Apgar bajo, persistencia de conducto arterioso (PCA), y administración materna de antibióticos y AINEs se asoció con el desarrollo de AKI. Otros estudios mostraron que una puntuación Apgar baja e ingesta de AINEs se asoció con una disminución de la función renal de recién nacidos pre término. Un estudio reciente demostró que el AKI se diagnosticó en 56% de los neonatos con asfixia perinatal. La incidencia de AKI en neonatos en los países en vías de desarrollo fue de 3.9 por cada 1000 nacidos vivos.¹⁹

Algunos estudios han demostrado que existen neonatos con factores de riesgo genético para AKI, El polimorfismo del gen ACE, o el gen del receptor de angiotensina puede resultar en alteraciones de la actividad del sistema renina, angiotensina aldosterona, contribuyendo al desarrollo de AKI. En estudios basados en neonatos, los polimorfismos del factor de necrosis tumoral Alfa (TNF- α), IL1 β , IL6 e IL10 se investigaron en neonatos para determinar si dichos polimorfismos dan lugar a una respuesta inflamatoria más intensa, predisponiendo a un AKI. La frecuencia alélica de los genes individuales no difirió entre neonatos con AKI y sin AKI, pero los haplotipos TNF- α /IL6 AG/GC estaban presentes en el 26% de los neonatos que desarrollaron AKI, comparado con 6% de los neonatos que no lo hicieron. Los investigadores sugirieron que la combinación de estos polimorfismos dio lugar a una mejor respuesta inflamatoria y el desarrollo de AKI en neonatos infectados.^{20,21,22}

2.3 ETIOLOGIA DE LESION RENAL EN NEONATOS.

Existen distintas etiologías de AKI en neonatos, siendo los más comunes relacionados a mecanismos pre renales, incluyendo hipotensión, hipovolemia, hipoxemia, asfisia perinatal y postnatal, sepsis y uropatía obstructiva²³

2.3.1 Lesión Prerenal.

En la lesión pre-renal, la función renal se encuentra baja debido a una disminución de la perfusión renal, pero el riñón se encuentra normal. La restauración de la perfusión renal normal resulta en una función renal normal. La necrosis tubular aguda (NTA) refiere que el riñón sufre daño intrínseco, sin embargo, la evolución de un daño pre renal a una lesión renal intrínseca no es súbita, y un número de mecanismos compensatorios trabajan juntas para mantener la perfusión renal cuando la perfusión se encuentra comprometida.

Cuando hay una disminución en la perfusión renal, la arteriola aferente relaja su tono vascular para disminuir la resistencia vascular renal y mantener el flujo sanguíneo. La perfusión renal disminuida resulta en un aumento de secreción de catetolaminas, activación del sistema renina, angiotensina, y generación de prostaglandinas. Durante la hipoperfusión renal, la generación intrarenal de prostaglandinas vasodilatadoras incluyen prostaciclina, y median la vasodilatación de la microvasculatura renal para mantener la perfusión renal.²³

La administración de aspirina o AINEs puede inhibir el mecanismo compensatorio y precipitar la insuficiencia renal aguda durante la hipoperfusión renal. Administración de indometacina para el cierre de PCA en neonatos prematuros se asocia a un riesgo de lesión renal. Se creía que los inhibidores selectivos COX-2 podrían evitar la lesión renal, pero se ha reconocido que los inhibidores selectores COX-2 pueden afectar la hemodinamia renal, similarmente a los inhibidores no selectivos de la COX. Además de esto, el uso clínico de inhibidores selectivos de la COX-2 se asocia con AKI en pacientes adultos.²⁴

De manera similar, la presión de perfusión renal es baja, como en la estenosis de la arteria renal, la presión intra glomerular necesaria para dar lugar a la filtración esta mediada por un aumento de la generación intra renal de angiotensina II para aumentar la

resistencia de la arteriola eferente. La administración de IECAs en estas condiciones puede eliminar el gradiente de presión necesitado para la filtración, y precipitar a un AKI. Por tanto, la administración de medicamentos que pueden interferir con los mecanismos compensatorios para mantener una perfusión renal pueden precipitar un AKI en ciertas circunstancias clínicas.²⁴

La lesión pre-renal resulta de una hipoperfusión renal causada por una contracción de volumen real, o de una disminución del volumen hemático efectivo. La contracción de volumen resulta de hemorragias, deshidrataciones por pérdidas gastrointestinales, enfermedades con pérdida de sodio o enfermedades suprarrenales, diabetes insípida central o nefrogénica, aumento de pérdidas insensibles, y en estados patológicos asociados con la pérdida de líquido de tercer espacio como sepsis, tejido traumatizado y síndrome de fuga capilar; una disminución en el volumen hemático efectivo ocurre cuando el valor verdadero de sangre es normal o aumentado, pero la perfusión renal disminuye por enfermedades como insuficiencia cardiaca congestiva y tamponamiento cardiaco. Sin importar la causa, la corrección de la patología regresará la función renal a lo normal²⁴

La osmolaridad urinaria, concentración de sodio urinario, excreción fraccionada de sodio (FENa) y el índice de falla renal han sido propuestos para permitir diferenciar entre daño pre renal de una nefropatía vasomotora, o NTA. Esta diferenciación se basa en la idea que los túbulos funcionan de manera apropiada en la lesión pre renal, y por tanto pueden conservar sal y agua, mientras que, en una nefropatía vasomotora, los túbulos han progresado a una lesión irreversible y no pueden conservar sodio de manera adecuada. Durante la lesión pre renal, los túbulos pueden responder a una disminución en la perfusión renal al conservar sodio y agua, de manera que la osmolaridad urinaria es mayor de 400 a 500 mOsm/kg de agua, sodio urinario menor de 10 a 20mEq/l y un FENa menor de 1% en los niños. Debido a que los túbulos renales en neonatos y recién nacidos prematuros se encuentran relativamente inmaduros, comparados con infantes mayores y niños, los valores correspondientes que sugieren hipoperfusión renal son una osmolaridad urinaria mayor de 350mOsm/kg de agua, sodio urinario <20 – 30mEq/L, y FENa menor de 2.5%. Cuando los túbulos renales han tenido daño sostenido, como en el caso de necrosis tubular renal, no pueden conservar sodio y agua de manera apropiada, de forma

que la osmolalidad urinaria es menor, el sodio urinario es mayor de 30 a 40mEq/L, y el FENa es mayor de 2.5%.²⁴

Sin embargo, el uso de estos números para diferenciar la lesión pre renal de necrosis tubular renal requiere que el paciente tenga una función tubular normal de manera inicial. Aunque este puede ser el caso para algunos pacientes pediátricos, en recién nacidos, particularmente prematuros cuyos túbulos se encuentran inmaduros, puede haber lesión renal con índices urinarios sugestivos de necrosis tubular renal. Por tanto, es importante considerar el estado de la función de los túbulos previo al inicio potencial que precipite la nefropatía vasomotora o isquémica.^{24,25}

2.3.2 Lesión renal aguda isquémica.

La lesión renal aguda isquémica puede evolucionar de una lesión pre renal, si el insulto es lo suficientemente severo para causar una vasoconstricción. Estudios recientes sugieren que la vasculatura del riñón puede jugar un rol en la lesión aguda y crónica, y que la célula endotelial se ha identificado como la diana de daño. El flujo de sangre capilar peritubular ha mostrado ser anormal durante la reperfusión, además de una pérdida de la función normal de las células endoteliales, asociado con una morfología pericapilar/peritubular y función distorsionadas^{24,25}

El mecanismo de lesión celular en AKI isquémica/hipóxica no se conoce, pero las alteraciones en la regulación del tono vascular por endotelina (ET) y óxido nítrico (NO), depleción de adenosin trifosfato (ATP) y alteraciones del citoesqueletico, cambios en las proteínas de choque por calor, iniciación de la respuesta inflamatoria y generación de moléculas de oxígeno reactivo y moléculas de nitrógeno pueden jugar un rol en la lesión celular.^{24,25}

El NO es un vasodilatador producido a base de NO sintasa endotelial (eNOS), NO permite regular el tono vascular y flujo sanguíneo en los riñones. Estudios recientes sugieren que la pérdida de función normal de eNOS ocurre posterior a una lesión isquémica hipóxica, lo cual puede precipitar una vasoconstricción.^{24,25}

En contraste, la NO sintasa inducible (iNOS) aumenta posterior a dicha lesión, lo que permite que iNOS participe en la generación de radicales de oxígeno y moléculas de

nitrógeno. La NO sintasa inducible, y la generación de metabolitos tóxicos del NO como son el peroxinitrato, han sido mostrados como mediadores del daño tubular en los modelos animales de AKI. Los péptidos ET son vasoconstrictores potentes que también juegan un rol en la patogénesis de AKI en el modelo animal. En los modelos animales de AKI en ratas, los niveles circulantes de ET-1 y expresión de niveles de proteína ET-1 se encontraban aumentados, y los genes de expresión de receptores ET(A) y ET(B) también se encontraban aumentados posterior a la lesión isquémica. Los receptores agonistas de ET tipo A han mostrado disminuir DRA en el modelo animal. Por tanto, las alteraciones en el balance de estímulos vasoconstrictores y vaso estimuladores pueden formar parte en la patogénesis de DRA hipóxica/isquémica.²⁵

La respuesta inicial al AKI hipoxico/isquémico es la depleción de ATP, lo cual da lugar a un numero de respuestas bioquímicas y fisiológicas lesivas, como la disrupción de la organización citoesqueletica normal, con una pérdida del borde apical en cepillo, y perdida de la polaridad de Na, K. ATPasa localizados en el ápice, así como en la membrana basolateral. Esto se ha demostrado en varios modelos animales de AKI, y se ha visto además en aloinjertos que pierden la polaridad con los cambios de la Na-K-ATPasa.²⁵

Las radicales oxidantes también son generadas durante la reperfusión, y pueden contribuir a la lesión de tejidos. Aunque las células tubulares y endoteliales son susceptibles a la lesión por radicales de oxígeno, existen estudios que muestran que las células endoteliales son más sensibles a la lesión oxidativa que las células epiteliales del túbulo. Otros estudios han mostrado un rol importante en las proteínas de choque por calor, al modificar la respuesta renal a lesiones isquémicas, así como de jugar un rol para promover la recuperación del citoesqueletico posterior a AKI.²⁵

En niños y neonatos con falla multiorgánica, la respuesta inflamatoria sistémica se cree contribuir a AKI, así como a otras disfunciones orgánicas por medio de activación de la respuesta inflamatoria, lo cual incluye un aumento en la producción de citocinas y radicales libres, activación de leucocitos polimorfonucleares (PMNs) y aumento de la expresión de moléculas de adhesión leucocitarias. Los radicales libres pueden ser generadas por distintos mecanismos, los cuales incluyen PMN activados que causan lesión por la generación de radicales libres, como el anión superoxido, peróxido de hidrogeno, y acido hipocloroso. La mieloperoxidasa secretada por PMN convierte el

peróxido de hidrogeno a acido hipocloroso, los cuales reaccionan con grupos amino y forman cloraminos, los cuales oxidan proteínas, DNA, lípidos, y dan lugar a lesión tisular. Las moléculas de adhesión leucocitaria a las células endoteliales han postrado ser aumentadas en AKI, y la administración de moléculas antiadhesivas puede disminuir de forma sustancial la lesión renal en el modelo animal. Como se describe después, existen varios modelos animales que muestran una terapia a futuro por medio de la manipulación de la respuesta inflamatoria.

En necrosis tubular aguda establecida, el análisis de orina puede no tener datos, o demostrar una proteinuria de bajo grado con residuos granulares, e índices de orina de función tubular con poca habilidad para conservar sodio y agua. La creatinina usualmente aumenta de 0.5 a 1mg/dL por día. Los estudios radiográficos demuestran riñones de tamaño normal con pérdida de diferenciación corticomedular, mientras un escaneo con tecnecio-99-MAG3 o DTPA demuestra un flujo sanguíneo normal o discretamente disminuido con pobre función y acumulo retrasado del radioisótopo en el parénquima sin excreción a sistema colector.²⁵

En el pasado, se pensaba que el pronóstico de AKI isquémico era bueno, excepto en los casos en los cuales el insulto era suficientemente severo como para dar lesión a vasculatura con formación de micro trombos, y un desarrollo subsecuente de necrosis cortical. Sin embargo, en estudios recientes se demuestra que los cambios crónicos pueden ocurrir, poniendo en riesgo para complicaciones tardías.

La recuperación del neonato y recuperación de la función renal dependen de los eventos subyacentes que precipitaron a los insultos isquémico/hipóxicos. Los estudios recientes indican que la AKI (Acute Kidney failure) contribuye de forma directa a la morbimortalidad de neonatos y niños en la UCIN/UCIP. En los niños que se recuperan del daño renal, la función regresa a la normalidad, aunque el tiempo a recuperarse es variable. Algunos niños inician la recuperación dentro de los primeros días del inicio del daño renal, aunque la recuperación puede ser más tardía. El regreso de la función renal puede acompañarse de una fase diurética con una diuresis excesiva, mientras los túbulos se recuperan del insulto, pero aún no se recuperan para la reabsorción de solutos y agua. Cuando la fase diurética ocurre durante la recuperación, debe mantenerse especial atención al balance de fluidos y electrolitos.²⁵

2.3.3 Lesión renal aguda nefrotóxica.

Existen muchos fármacos y agentes los cuales pueden resultar en AKI nefrotóxica, como son medicamentos, compuestos endógenos (hemoglobinuria, mioglobinuria). El AKI nefrotóxico en el recién nacido se asocia con aminoglucósidos, AINEs, medio de contraste intravascular y anfotericina B. La nefrotoxicidad por aminoglucósidos usualmente se presenta con AKI no oligúrica, con un examen general de orina con anormalidades urinarias mínimas. La incidencia de nefrotoxicidad por aminoglucósidos se relaciona a la dosis y duración de la terapia, así como la función renal previa al inicio de la terapia. La etiología se piensa relacionarse a la disfunción lisosomal de los túbulos proximales, y es reversible posterior a la discontinuación antibiótico. Sin embargo, la creatinina sérica puede aumentar durante algunos días debido a un daño tubular que persiste después de niveles parenquimatosos altos de aminoglucósido. AKI puede además ocurrir posterior a la administración de IECAs.²⁶

Los AINEs pueden precipitar AKI por su efecto en la hemodinámica intra renal. La terapia con indometacina para el cierre de PCA en neonatos prematuros se asocia con disfunción renal, el cual incluye una reducción del 56% del flujo urinario, una reducción del 27% de la TFG y reducción del 66% en la depuración de agua libre. Otras alteraciones incluyen la disminución de ET-1 urinaria, y arginina-vasopresina, así como la reducción de excreción de sodio urinario y FENa. Las alteraciones en la función renal ocurren en aproximadamente 40% de los neonatos prematuros que han recibido indometacina, y por tanto, son reversibles. En un estudio de más de 2500 neonatos prematuros tratados con indometacina para el cierre de PCA, los niños con lesiones renales y anormalidades electrolíticas preexistentes, y niños cuyas madres habían recibido indometacina para tocolisis, o con corioamnioitis tenían un riesgo elevado para el desarrollo de disfunción renal.^{27,28}

2.3.4 Lesión Vascular.

La trombosis de la arteria y vena renal resultan en AKI si es bilateral, u ocurre en un riñón único. La trombosis de la arteria renal se asocia con líneas arteriales umbilicales y PCA. Además de AKI, los niños pueden ser hipertensos, con hematuria macro o microscópica, trombocitopenia y oliguria. En la trombosis de la arteria renal, el ultrasonido inicial puede

parecer normal, o con anomalías menores, pero una revisión renal demostrará poca o nulo flujo sanguíneo. En la trombosis de la vena renal, el ultrasonido demuestra un riñón edematizado, mientras la tomografía demuestra una disminución del flujo sanguíneo y su función. La terapia debe buscar limitar la extensión del coágulo al remover el catéter umbilical, así como anticoagulantes o terapia fibrinolítica en caso de coágulos grandes.²⁹

La necrosis cortical se asocia con insultos hipoxico/isquémicos causados por anoxia perinatal, placenta abrupto placentario, transfusiones gemelo-gemelo o gemelo-materna con activación de la cascada de coagulación. El tratamiento intrauterino por medio de laser en 18 pares de gemelos con transfusión gemelo-gemelo resultó en nula disfunción renal a largo plazo, a pesar de alteraciones severas de la función renal, las cuales incluyen anuria, y poliuria previa al tratamiento. Los recién nacidos con necrosis cortical usualmente tienen hematuria micro o macroscópica, oliguria e hipertensión. Además de laboratoriales con un BUN elevado, creatinina elevado y trombocitopenia debido a la lesión microvascular. Los hallazgos radiográficos incluyen un ultrasonido renal normal en la fase temprana, y que en fases tardías demuestran atrofia y disminución de tamaño. Un escaneo con radio nucleótidos muestra una disminución, o perfusión nula con función retrasada, o inexistente, en contraste a un retraso en la absorción del radio nucleótido en el AKI isquémica, El pronóstico de una necrosis cortical es peor que la de AKI isquémica. Los niños con necrosis cortical pueden tener una recuperación parcial, o no tenerla. Típicamente, los niños con necrosis cortical necesitan terapia dialítica de corto a largo plazo.²⁹

2.3.5 Uropatía obstructiva.

La obstrucción del tracto urinario puede causar AKI si la obstrucción ocurre en un riñón único, si afecta de manera bilateral a los uréteres, o si existe una obstrucción uretral. La obstrucción puede resultar de malformaciones congénitas como válvulas uretrales posteriores, obstrucción de la unión ureteropelvica bilateral, o ureteroceles obstructivos bilaterales. La obstrucción de la vía urinaria adquirida puede resultar del pase de litos, o raramente de tumores.

2.4 MANEJO DE LA LESION RENAL EN NEONATOS.

2.4.1 Medidas preventivas para manejo de la lesión renal en neonatos.

Se cree que la lesión pre renal es la causa más común de AKI en neonatos en un ámbito pobre de recursos, y debido a que los recursos dialíticos son mínimos, la tasa de mortalidad era alta debido a la falla pre renal. Por tanto, a escala global, la prevención de AKI en neonatos con una hidratación adecuada probablemente tiene un impacto mayor sobre la mortalidad que otras medidas.³⁰

La infusión intravenosa de teofilina en neonatos con asfixia severa, administrada durante la primera hora de vida se asoció a una mejoría en el balance de fluidos, una mejoría en la depuración de creatinina y reducción de niveles séricos de creatinina sin efectos neurológicos o respiratorios. Otros estudios con neonatos asfixiados han demostrado una mejoría en la función renal y disminución en la excreción de beta-2-microglobulina. Sin embargo, la importancia clínica de la mejoría de función renal no era clara, y la incidencia de una hipertensión pulmonar persistente fue mayor en los neonatos del grupo de teofilina. Los efectos benéficos de la teofilina probablemente son debidos a sus propiedades antagonista a la adenosina.³¹

2.4.2 Agonistas de los receptores diuréticos y de dopamina.

Después de establecerse la lesión renal intrínseca, el manejo de las complicaciones metabólica debe llevarse a cabo, a base de monitoreo de balance de líquidos, estado electrolítico, balance acido-base, nutrición y la iniciación de terapia de reemplazo renal, en caso de ser necesario. La terapia diurética para estimular la excreción de orina facilita el manejo de AKI, pero la conversión de AKI oligúrica a no oligúrica no ha demostrado alterar el avance de AKI. La terapia diurética tiene mecanismos potenciales para prevenir, limitar o mejorar la función renal. El manitol (0.5 – 1g/kg) puede aumentar el flujo urinario intratubular, para limitar la obstrucción tubular, limitando el daño celular al prevenir el edema, o para eliminar radicales libres. Furosemide (1 – 5mg/kg/dosis) también aumenta el flujo urinario, disminuyendo la obstrucción tubular, además inhibe la Na-K ATPasa, que limita el consumo de oxígeno en túbulos dañados con oxígeno disminuido. Cuando se usa manitol en niños o neonatos con AKI, una respuesta inadecuada puede precipitar insuficiencia cardíaca congestiva, más aún si el volumen intravascular es expandido

previo a la administración de manitol. Además, una falta de excreción de manitol puede resultar en una hiperosmolaridad. Similarmente, altas dosis de furosemide en lesiones renales pueden causar ototoxicidad. Al usar terapia diurética en niños con AKI, los riesgos y beneficios deben ser considerados. Cuando el neonato no responde a terapia, la administración continua de altas dosis de diuréticos no es justificada, con poco beneficio al neonato. En neonatos con buena respuesta, las infusiones continuas pueden ser más efectivas, asociadas con una menor toxicidad que la administración de bolos.³³

El uso de dopamina a dosis renal (0.5 – 3.5ug/kg/min) para mejorar la perfusión renal posterior a un insulto isquémico se ha vuelto común en la UCIN y UCIP. Aunque la dopamina aumenta el flujo sanguíneo renal al promover vasodilatación, y puede mejorar la excreción de orina al promover natriuresis, no existen estudios definitivos que demuestren que la dopamina a dosis bajas es efectiva para disminuir la necesidad de diálisis, o mejorar la sobrevivencia en pacientes con AKI. De hecho, en un estudio aleatorizado con placebo en adultos demostró que la dopamina a dosis bajas no era benéfica, sin protección clínica significativa para la disfunción renal.^{33,34}

Fenoldopam es un receptor selectivo de corta duración de la Dopamina-1 que disminuye la resistencia vascular, aumentando el flujo renal. Un metaanálisis reciente de 16 ensayos en adultos concluyo que la terapia disminuye incidencia de AKI, disminuye la necesidad de terapia de reemplazo renal, disminuyo la estancia en UCI y disminuyo la mortalidad de cualquier causa³⁵.

2.4.3 Manejo de electrolitos.

La hiponatremia leve es muy común en AKI y puede atribuirse a deshidratación por hiponatremia, sin embargo, la sobrecarga de fluidos con hiponatremia dilucional es aún más común. Si el sodio sérico es mayor de 120mEq/L, la restricción de líquidos o remoción de agua por terapia dialítica corregirá el sodio sérico. Sin embargo, si el sodio sérico es menor de 120mEq/L. El neonato tiene mayor riesgo de convulsiones por hiponatremia, y la corrección a un nivel de sodio sérico de aproximadamente 125mE1/L con solución salina hipertónica debe considerarse. Debido a que el riñón regula de manera muy estricta el balance de potasio, y excreta aproximadamente un 90% del potasio dietético ingerido, la hipercalemia suele ser una anomalía común, que

potencialmente puede acabar con la vida de los neonatos con AKI. La hiperkalemia resulta en arritmias cardiacas debido a su efecto despolarizante en las vías de conducción cardiaca. La concentración de potasio sérico que resulta en arritmias depende del balance acido-base y otros electrolitos séricos, la hipokalemia, que es común en la lesión renal exacerba los efectos adversos del potasio sérico sobre las vías de conducción cardiaca. Las ondas T acuminadas son la primera manifestación de cardiotoxicidad, seguida de una prolongación del intervalo PR, aplanamiento de las ondas P, ensanchamiento de los complejos QRS. Se requiere de terapia pronta con bicarbonato de sodio, glucosa IV, insulina, gluconato de calcio y albuterol. Las complicaciones de dicha terapia incluyen hipernatremia, retención de sodio y constipación. Se asocia además a necrosis de colon.^{36,37}

Debido a que el riñón excreta ácidos netos generados por la dieta y metabolismo intermediario, la acidosis suele ser común en AKI. La acidosis severa puede tratarse con bicarbonato de sodio IV u oral, soluciones con citrato de sodio o terapia dialítica. Al considerar el tratamiento de la acidosis, es importante considerar el nivel de calcio sérico ionizado. Bajo circunstancias normales, aproximadamente la mitad del calcio total se encuentra unido a proteínas, mientras la otra mitad se encuentra de forma ionizada, libre, que determina el potencial transmembranal y el gradiente electroquímico. La hipocalcemia es común en AKI, y la acidosis aumenta la fracción de calcio total a su forma ionizada. El tratamiento de la acidosis puede cambiar el calcio ionizado a una tasa normal, disminuyendo la cantidad de calcio ionizado, y precipitando tetania o convulsiones.^{36,37}

Debido a que el riñón excreta una gran cantidad de fosforo ingerido, la hiperfosfatemia es una anomalía electrolítica muy común vista en la AKI. La hiperfosfatemia debe tratarse con una restricción de fosforo en la dieta, y carbonato de calcio o compuestos de calcio para unirse al fosforo y prevenir la absorción intestinal del fosforo. Debido a que muchos neonatos con AKI tienen hipocalcemia, el uso de estos aumenta el calcio sérico, y además disminuye los fosfatos.

En muchos casos el AKI se asocia a un catabolismo marcado, que puede desarrollar a una desnutrición rápidamente, dando lugar a una recuperación tardía de AKI. La nutrición pronta y adecuada debe ser esencial para el manejo de neonatos con AKI. Si el neonato

es oligo/anurico, sin capacidad de lograr la ingesta calórica necesaria, debe instituirse diálisis de manera más temprana.³⁷

2.4.4 Terapias para disminuir la lesión y promover la recuperación.

Aunque no existe una terapia específica para prevenir la lesión renal o promover la recuperación, existen varias terapias potenciales actualmente estudiadas, y el manejo a futuro de AKI puede además incluir antioxidantes, terapia de antiadhesión molecular, mediadores vasculares o células madre mesenquimatosas. Varias terapias han mostrado prevenir, disminuir o promover la recuperación en modelos animales. La hormona estimulante de melanocitos tiene actividad antiinflamatoria, y ha mostrado proteger los túbulos renales de las injurias.³⁸

A pesar de la promesa de los tratamientos en modelos animales, los estudios clínicos en humanos han sido decepcionantes, incluyendo el uso de anaritide (Péptido natriuretico auricular) y factor de crecimiento parecido a insulina I.³⁸

2.4.5 Terapia de reemplazo renal.

La terapia de reemplazo renal se utiliza para remover toxinas endógenas y exógenas, y mantener el balance de líquidos, electrolitos y acido-base hasta regresar a una función renal normal, o para mantener al neonato hasta tener un trasplante de riñón.

Las indicaciones para iniciar la terapia de reemplazo renal no son absolutas, y toman en consideración varios factores, fisiológicos, así como éticos.

Se deben considerar varios factores del paciente, así como de la unidad de cuidados intensivos, debido a que toda terapia de reemplazo tiene efectos secundarios y contraindicaciones.³⁹

2.4.6 Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal ha sido una modalidad mayor de terapia para AKI y CKD en los neonatos, debido a que el mantenimiento de un acceso vascular es difícil de mantener en los neonatos. Las ventajas de la diálisis peritoneal es su facilidad, que no necesita heparinización, y no necesita estar hemodinámicamente estable. Las desventajas son correcciones metabólicas más lentas, y la probabilidad de peritonitis. Para aumentar la

eficiencia de la diálisis peritoneal, los intercambios de fluido deben ser hasta cada hora, y el uso de diálisis con concentraciones mayores de glucosa, ya que remueven más solutos y agua. Las contraindicaciones relativas incluyen cirugía abdominal reciente, visceromegalia masiva, masas intraabdominales, y ostomias, ya que aumentan el riesgo de peritonitis.³⁹

El acceso a la cavidad peritoneal usualmente se da por un catéter de Tenckhoff, aunque en neonatos de muy bajo peso al nacer se pueden utilizar catéteres vasculares de calibre 14 para el acceso a fluido peritoneal. Existen soluciones de glucosa de 1.5, 2.5 y 4.25% para el uso de diálisis peritoneal. En niños mayores, la diálisis peritoneal se inicia con volúmenes de 15 a 20ml/kg peso corporal. En neonatos se inicia a valores de 5 a 10ml/kg peso. La diálisis peritoneal de bajo volumen tiene un menor efecto sobre el estado hemodinámico, y ha mostrado un control efectivo en cuanto a la uremia, promoviendo ultrafiltración en neonatos y niños mayores. Si el neonato tiene acidosis láctica, la diálisis con soluciones estándar aumenta la carga de lactato y agrava la acidosis.^{40,41}

La diálisis peritoneal con una solución de diálisis con buffer de bicarbonato debe utilizarse en neonatos con acidosis hiperlactatémica.

Pueden ocurrir desequilibrios de líquido y electrolíticos durante la diálisis peritoneal, especialmente si se hacen intercambios de fluido presente, y el uso prolongado de soluciones de glucosa hipertónicas, los cuales resultan en hiperglicemia, hipernatremia e hipovolemia. La peritonitis (Líquido peritoneal con leucocitos $>100/\text{mm}^3$) es otra complicación de la diálisis peritoneal aguda, y puede tratarse con antibióticos intraperitoneales. Si el neonato desarrolla hipokalemia o hipofosfatemia durante la diálisis, puede agregarse de 3 a 5 mEq/L de KCL o 2 a 3 mEq/L de fosfato de potasio a la diálisis. Para evitar la hipotermia en los neonatos, la diálisis debe calentarse a temperatura ambiente.^{40,41,42}

Aunque es un desafío, la diálisis peritoneal a largo plazo se ha logrado en niños con muy bajo peso al nacer (De hasta 930g), y la diálisis peritoneal de corto plazo se ha usado en neonatos prematuros. La diálisis peritoneal ha mostrado tener una adecuada depuración en neonatos con AKI posterior a un bypass cardiopulmonar. La mayoría de los niños que han tenido diálisis peritoneal a largo plazo han tenido un desarrollo normal. Los neonatos

y niños con oliguria y anomalías extrarrenales, han tenido mayor riesgo de mortalidad comparado con niños con lesión renal aislada y lesión renal no oliguria.

2.4.7 Hemodiálisis.

La hemodiálisis también ha sido usada durante años como tratamiento de AKI y CKD en la infancia. La hemodiálisis tiene la ventaja de que las anomalías metabólicas pueden corregirse de manera rápida, y la hipervolemia puede corregirse por una ultrafiltración pronta. Las desventajas incluyen la necesidad de heparinización, y necesidad de agua purificada por un sistema de osmosis inversa, y enfermeras con gran experiencia. La hemodiálisis se usa comúnmente para el tratamiento de trastornos metabólicos asociados a hiperamonemia, en el caso de trastornos del ciclo de urea. Las contraindicaciones relativas incluyen la inestabilidad hemodinámica y hemorragia severa.⁴²

Durante la hemodiálisis, la filtración ultra rápida puede resultar en hipotensión, que puede dar lugar a isquemia renal adicional, prolongando el episodio de AKI. La remoción rápida de BUN y otros productos urémicos puede resultar en desequilibrios dialíticos, particularmente si el niño inicia hemodiálisis con un BUN alto (>120 – 150mg/dl). La patogénesis de este síndrome es complejo y multifactorial, pero puede relacionarse a la remoción de la urea de sangre, mientras los niveles cerebrales disminuyen a un nivel más lento, de tal manera que ocurre un desequilibrio con inquietud, fatiga, cefalea, náusea, vómito, confusión, convulsiones y coma. Esta complicación puede prevenirse con una disminución lenta de BUN durante la hemodiálisis y con la infusión profiláctica de manitol (0.5 – 1g/kg peso) durante la hemodiálisis para contra atacar la disminución de la osmolaridad sérica que ocurre durante la hemodiálisis.⁴²

Mientras el acceso vascular en los neonatos puede hacerse por los vasos umbilicales, en niños mayores se requiere de la cateterización de un vaso de gran calibre para tener un flujo adecuado. Los catéteres pueden colocarse en las venas yugulares internas o externas, o la vena femoral. Para evitar la hipotensión, el volumen total del circuito de diálisis, (incluyendo dializador y tubos), no debe ser mayor del 10% del volumen sanguíneo del niño. Los flujos de sangre para lograr una depuración de 1.5 a 3 ml/kg/min se usan dependiendo de las indicaciones de diálisis. El nivel inicial de BUN y grado de azoemia, así como el estadio clínico del niño, tomando en cuenta lo anterior, la

depuración puede aumentarse hasta a 3 a 5ml/Kg/min en sesiones dialíticas subsecuentes. Para mantener el control adecuado de la azoemia y permitir una nutrición adecuada, puede ser necesario el uso de hemodiálisis frecuentes (hasta diario) en el caso de neonatos.⁴³

2.4.8 Hemofiltración.

A través de los años pasados, la terapia de reemplazo renal con hemofiltración, incluyendo la hemofiltración veno-venosa continua (CVVH) o por medio de circuito de diálisis al hemofiltro y hemodiafiltración venovenosa continua (CVVHD) ha sido otra alternativa para el AKI durante la infancia. Mientras la hemofiltración sin diálisis (CVVH) sigue el principio de remoción de grandes cantidades de ultra filtrado del plasma reemplazado con una solución isoosmótica de electrolitos, la hemofiltración con diálisis (CVVHD) también resulta en la remoción de solutos por medio del circuito de diálisis agregado.⁴⁴

Las ventajas de hemofiltración (con o sin circuito de diálisis) son una remoción rápida de líquidos, no requiere de una estabilidad hemodinámica, y es además continua, sin cambios de solutos o líquidos rápidos como ocurre en la hemodiálisis. Las desventajas incluyen que la hemofiltración puede requerir de una heparinización constante, y el potencial de desequilibrios en cuanto a fluidos y electrolitos debido a la remoción de grandes cantidades de volumen, los cuales son prontamente reemplazados. En neonatos con riesgo de hemorragia, es útil la anticoagulación regional con citrato, para minimizar dicho riesgo. La hemofiltración y hemodiafiltración tienen un buen control de fluidos, electrolitos, equilibrio ácido-base, y han sido en neonatos con errores innatos del metabolismo.⁴⁵

La tasa de sobrevivencia en niños que pesan hasta 10 kg bajo CVVH es similar a aquellos en niños mayores y adolescentes. Como en la hemodiálisis, la cateterización de un vaso de gran calibre es necesaria para obtener los flujos necesarios. Los catéteres pueden colocarse en las venas yugulares internas, externas o vena femoral. La CVVH puede además hacerse en neonatos y niños bajo terapia con membrana de oxígeno extracorpórea (ECMO), al adicionar un filtro en el circuito ECMO, o insertando una máquina de reemplazo renal continua.⁴⁶

2.5 PRONÓSTICO.

En los neonatos, el pronóstico y recuperación de AKI depende de la etiología, los factores que se asocian con una mortalidad alta son falla multiorgánica, hipotensión, necesidad de uso de vasopresores, inestabilidad hemodinámica, y necesidad de ventilación mecánica y diálisis. La mortalidad en neonatos con AKI es del 10 al 61%, y es mayor en niños con falla multiorgánica. En los niños mantenidos con diálisis peritoneal, la mortalidad fue de 64% en infantes oligo/anúricos, comparado con un 20% de los infantes con una excreción de orina adecuada. Otros estudios recientes han mostrado que AKI en niños con peso muy bajo al nacer se asocia de manera independiente con la mortalidad. El seguimiento a largo plazo de niños con AKI ha mostrado que la muerte, y secuelas renales son comunes de 3 a 5 años posterior a la resolución de AKI en pacientes pediátricos, sugiriendo que los efectos deleteros del AKI son de larga duración.⁴⁶

Se conoce bien que los neonatos con enfermedades congénitas con o sin Uropatía obstructiva, necrosis cortical y riñones poliquísticos tienen riesgo para el desarrollo de CKD. EN contraste, se ha pensado que la lesión renal isquémica y nefrotóxica es reversible, con un regreso de la función renal normal. Sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que los insultos isquémicos y nefrotóxicos pueden resultar en lesión renal tiempo después.

Por tanto, el AKI de cualquier causa es un factor de riesgo para enfermedades renales subsecuentes. El AKI en neonatos de término se asocia con enfermedad renal en la vida tardía. Los efectos a largo plazo de AKI en neonatos pueden aumentarse cuando el insulto ocurre previo a la formación completa de nefronas in útero. Debido a que la nefrogénesis procede hasta las 34 a 35 semanas de gestación, la AKI antes de esta fecha puede resultar en un número reducido de nefronas. Evidentemente, se ha mostrado que en neonatos pretérmino con AKI existe una mayor incidencia de tasas de filtración glomerular baja, y un aumento de proteinuria con el paso del tiempo. En estudios morfológicos se ve además una disminución en el número de nefronas y glomerulomegalia. Varios estudios con modelos animales, y humanos han documentado que la hiperfiltración de las nefronas sobrantes puede llevar a una glomerulosclerosis progresiva. Típicamente, las etapas tardías de CKD se evidencian por el desarrollo de hipertensión, proteinuria, y una elevación de BUN y creatinina.⁴⁶

Algunos estudios recientes también han mostrado que el peso bajo al nacer es un factor de riesgo para la glomeruloesclerosis focal segmentaria. Además de que el retraso en el crecimiento intrauterino y extrauterino se asocia con una disminución de la función renal en niños pretérmino. Debido a las alteraciones de la función renal, proteinuria, y disfunción tubular, los neonatos con AKI e insultos nefrotóxicos necesitan de un monitoreo de la función renal, tensión arterial y análisis de orina durante toda su vida.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio.

Observacional.

Diseño de estudio.

Analítico retrospectivo y transversal.

Definición de Universo.

Se captaron los pacientes internados en la terapia intensiva neonatal en el periodo comprendido entre 1 de enero del 2010 Y 30 de diciembre del 2014.

Criterios de inclusión.

- Recién nacido con ingreso a UCIN
- Con una estancia mayor de 72 horas

Criterios de exclusión.

- Paciente con gastrosquisis
- Pacientes con una duración menor a las 72 horas de internamiento
- Paciente sin hoja de balance hídrico
- Daño renal agudo previamente establecido

- Reemplazo renal al ingreso al servicio de terapia neonatal intensiva.

Método de selección de la muestra.

No probabilístico por conveniencia.

Definición de las variables.

Variables independientes

- Género
- Edad gestacional
- Estado nutricional
- Antecedentes familiares de diabetes, hipertensión arterial, renales.
- Asfixia neonatal
- Apgar al minuto y a los 5 minutos
- Preclampsia
- Inductores de maduración pulmonar
- Intubación orotraqueal
- Catéter umbilical
- NPT
- Balance hídrico

Variables dependientes.

- Daño renal agudo

4. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

- Estadísticos básicos: Descriptivos y frecuencias (medidas de tendencia central y porcentaje)
- Análisis univariado : Prueba exacta de Fisher, Kaplan Meier (Chi cuadrada - variable tiempo Log Rank) , t de Student.
- Modelo Lineal Univariado (ANOVA DE DOS FACTORES)
- Análisis multivariado: Regresión logística binaria
- Nivel de significancia <0.05

5. RESULTADOS.

Fueron incluidos en el estudio un total de 130 pacientes (n), de los cuales se excluyeron 6 por no cumplir criterios de inclusión; 48 pacientes (38.7%) género femenino. El promedio de la edad gestacional $35.3 \pm 3,2$ y de estancia hospitalaria de 15 días ± 9.7 , en relación al balance hídrico global resultó de $-1.38 \text{ ml} \pm 50 \text{ ml}$ (Rango -184 ml a 127 ml) corroborado en relación a hoja de balance hídrico ofrecido por la UCIN. La presencia de daño renal agudo se presentó en el 18.5% de los pacientes. El resto de las variables descriptivas se visualizan en la tabla 4.

VARIABLE	PORCENTAJE (%)
FEMENINO	38.7
PREMUTURO	50
ASFIXIA	28.2
HIPERTENSIÓN	47.6
DIABETES	38.7
ENFERMEDAD RENAL	41.1
PESO PARA EDAD NORMALIDAD	26.6
DESNUTRICION LEVE	27.4
DESNUTRICION MODERADA	29.8
DESNUTRICION GRAVE	9.7
PESO POR ENCIMA DE LO ESPERADO	6.5

Tabla 4 Características demográficas y clínicas.

La presencia de daño renal agudo como desenlace final los factores que influyeron significativamente fueron: asfixia 31.4% vs 13.6% sin asfixia $p = 0.024$, la asfixia incrementa hasta 2.9 veces la posibilidad de desarrollar fallar renal aguda; prematuridad 30.6% vs 6.5% término ($p = 0.001$) incrementando hasta 6.1 veces la posibilidad de desarrollar daño renal agudo. NPT 23% VS 11% sin NPT ($p = 0.04$) incrementado hasta 2.3 veces la posibilidad de desarrollar daño renal agudo. La colocación de catéter central umbilical 23.5% vs 6.3 % sin catéter ($p = 0.004$) incrementado 5.3 veces la posibilidad de desarrollar daño renal agudo. Balance hídrico negativo 50.2% vs balance hídrico positivo 11% ($p = 0.009$). Los pacientes con balance hídrico negativo tienen 5,5 veces más la posibilidad de daño renal agudo.

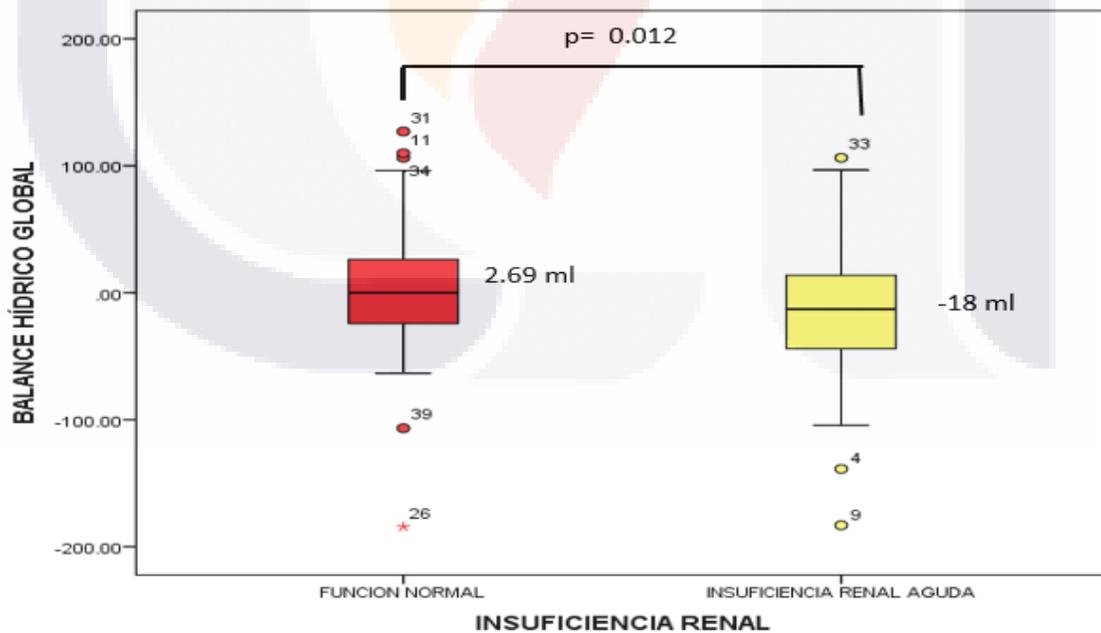
Análisis Univariado de variable dicotómicas

VARIABLE DE ESTUDIO	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	p	OR (IC)
SIN ASFIXIA / CON ASFIXIA	13.6% / 31,4%	**0.024	2.9 (1.13-7,3)
TERMINO / PREMATURO	6.5% / 30.6 %	**0.001	6.1 (2-20)
SIN DM / CON DM	18.1%/18.4%	0.571	1,1 (0.4-2,2)
SIN HTA / CON HTA	23% / 16 %	0.129	0.52(0.2-1,2)
SIN NPT / CON NPT	11% / 23%	**0.04	2.3 (0.8-6,3)
BAL POSITIVO/ BAL NEGATIVO	15,2%/ 50.2%	**0.009	5.5(1,4-19)
SIN CATETER / CON CATÉTER	6,3% / 23.5%	**0.004	5.3(1.5-19,8)
APGAR≤7 / APGAR >7 (1 MIN)	19,6%/20.%	0.564	0.4(0.2-1,8)
APGAR≤7 / APGAR >7 (5 MIN)	18.6%/26.5%	0.203	0.50(0.13-1,8)
SIN AA / CON AA	20% /14%	0.337	0.68(0.2-2,1)
SIN PRECLAMPSIA / PRECLAMPSIA	17,5% / 20.5%	0.38	1,36(0.47-3,8)
SIN IVU / CON IVU	18.2%/18,8%	0.562	0.96 (0.37-2,4)
SIN INTUBACIÓN/ INTUBACIÓN	18,9%/ 18.4%	0.564	0.96(0.36-2,5)

** p <0.05

Prueba exacta de Fisher

Tabla 5. El promedio de balance hídrico de los pacientes que desarrollaron daño renal agudo fue de -18ml vs 2,6 ml de los que no desarrollaron daño renal agudo (p=0.012)



Grafica 1. Relación del balances hídricos y desarrollo de falla renal.

En análisis Multivariado de las variables antes mencionadas, los factores que fueron significativos de manera independiente son: prematurez (p=0.03) RR = 4.1, colocación de catéter central umbilical (p=0.0014) RR= 31 y el balance hídrico (p=0.03) RR = 2.8. (Tabla 6)

ANALISIS MULTIVARIADO INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

VARIABLE DE ESTUDIO	P	HR (IC 95%)
ASFIXIA NEONATAL	0.568	1.3 (0.47-4.1)
PREMATUREZ	**0.03	4.1 (1.1-14.9)
CATÉTER	**0.014	31 (2- 48)
NPT	0.103	0.12(0.1-2.1)
BALANCE HÍDRICO	**0.04	2.8 (0.6-10)

****p<0.05**

Regresión logística binaria

Tabla 6.

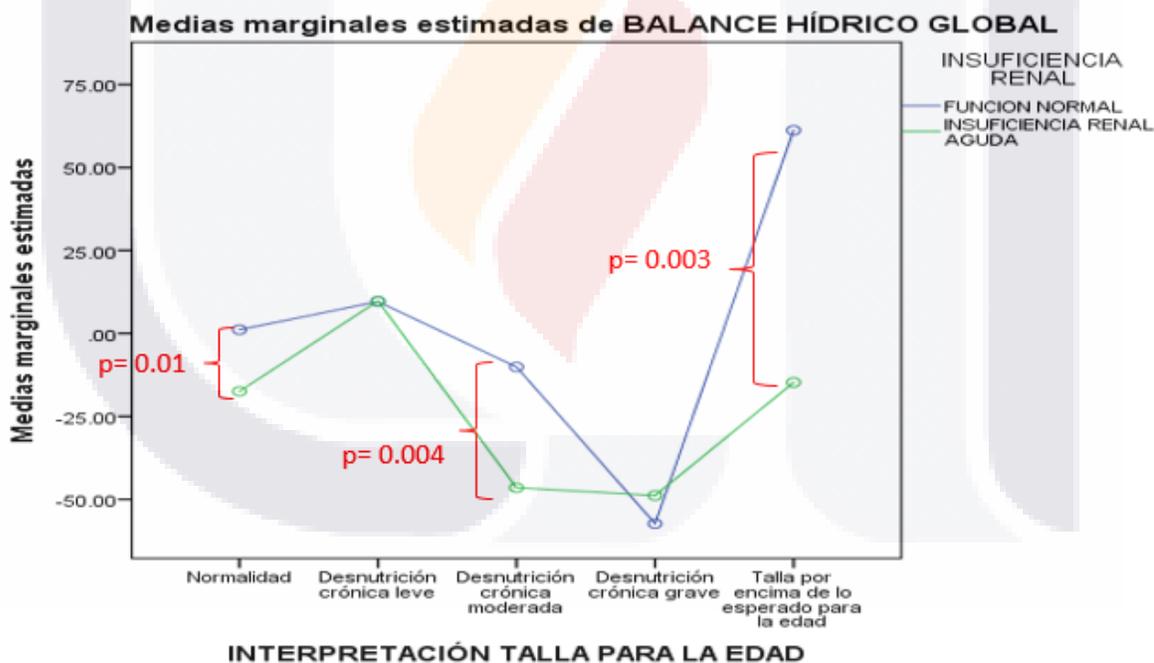
Se estratificaron los pacientes de acuerdo a su estado nutricional en el que se observa promedio del balance hídrico de los pacientes que desarrollaron falla renal aguda es significativamente negativo en comparación a los pacientes que no desarrollaron falla renal aguda. (Tabla 4 y grafica 2).

BALANCE HIDRICO GLOBAL

VARIABLE TALLA PARA LA EDAD	FUNCIÓN RENAL		p
	NORMAL (IC 95%)	DRA (IC95%)	
NORMAL	1,13 (- 10 -a 13,1)	-17.4 (-47 a 12)	**0.01
DESNUTRICIÓN CRÓNICA LEVE	9,6 (-9.7 a 28)	9.7 (-10 a 14)	0.342
DESNUTRICIÓN CRPNICA MOD	10 (-49 a 28)	-46.5(-114 a 28)	**0.004
DESNUTRICIÓN CRÓNICA GRAVE	-57(-112 a -2)	-48(-96 a -2)	0.34
TALLA POR ENCIMA PARA LA EDAD	61(5 a 116)	-14(-82 a 52	**0.03

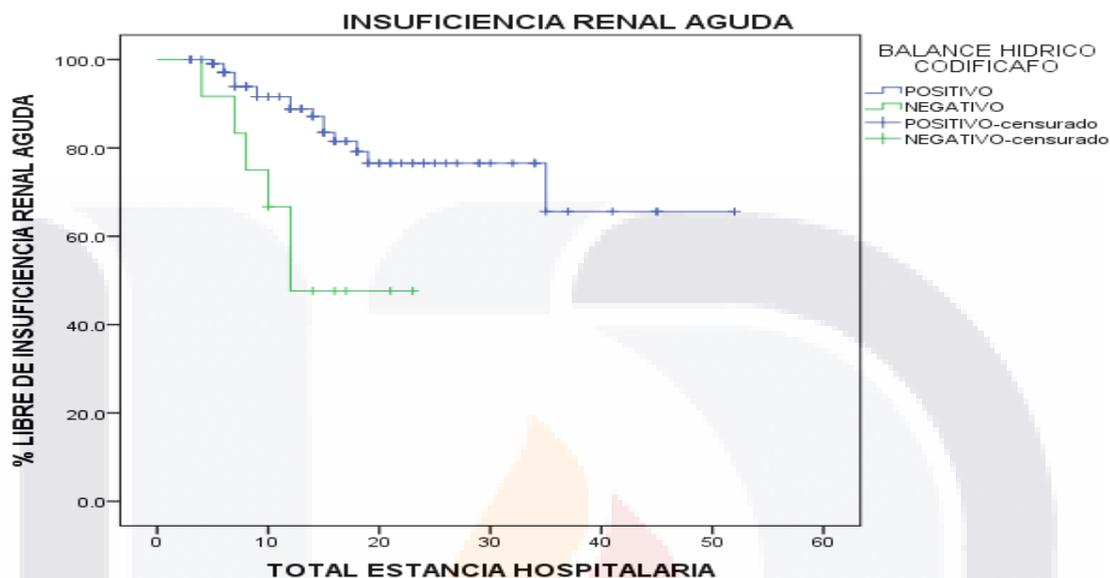
P< 0.05 **
Modelo lineal Univariado

Tabla 7.



Gráfica 2.

A 20 días de estancia intrahospitalaria, 40% de los pacientes con balance hídrico negativo estaban libres de insuficiencia renal aguda vs 80% de con balance hídrico positivo (LogRank= 0.018) Ello representado en la gráfica 3.



6. DISCUSIÓN.

El desarrollo del daño renal agudo en neonatos es un factor común y contribuye de manera significativa a la morbilidad y mortalidad durante este periodo de vida. Aunque la incidencia y prevalencia precisa se desconocen, varios estudios demuestran que el daño renal es común y el rango varía desde un 6% a un 24% en el grupo de pacientes estudiados.

En nuestro estudio se reporta una prevalencia del daño renal agudo del 18%, dentro del rango a lo reportado en la literatura. Probablemente los centros que reportan incidencia y prevalencia baja, consideren únicamente a los pacientes que presentan daño renal agudo oligúrico, y en lo que respecta a nuestro centro ninguno de ellos presento falla renal oligúrica.

El balance hídrico negativo incrementa hasta 3 veces la posibilidad de presentar daño renal agudo, aunado el factor de prematurez se eleva hasta 4 veces.

En el daño pre-renal, la función del riñón esta disminuida debido a un decremento de la perfusión renal, pero desde el punto de vista histopatológico es normal.

La evolución del daño pre-renal a daño intrínseco, no es tan rápida y un numero de mecanismos compensatorios mantienen la perfusión renal, sin embargo, si la hipoperfusión persiste el daño intrínseco se instala y cambios histopatológicos son evidentes con impacto a largo plazo sobre la función renal.

En nuestro estudio el catéter central arterial umbilical resultó como un factor independiente de riesgo para el desarrollo de daño renal agudo, elevando hasta 30 veces la posibilidad de riesgo.

Es de conocimiento que la colocación del mismo produce una disminución en la perfusión renal a su vez como alteraciones en el endotelio, en el oxido nítrico, depleción de ATP y alteraciones en el citoesqueleto, cambio en proteínas de choque y respuesta inflamatoria inicial con aumento de radicales libres que resultan en daño celular.

7. CONCLUSIONES.

El balance hídrico negativo en los pacientes recién nacidos, es un factor de riesgo independiente para desarrollar insuficiencia renal aguda en la etapa neonatal.

El impacto no se visualiza porque la gran mayoría de los pacientes en este periodo de vida cuando se presenta daño renal agudo, son pacientes no oligúricos.

8. BIBLIOGRAFIA.

1. Mustafa Sulemanji, MD, Khashayar Vakili, MD. Neonatal renal physiology. *Seminars in pediatric surgery* 22 2013:195-198
2. Malcolm G. Coulthard. The management of neonatal acute and chronic renal failure: A review. *Early Human Development*. 102.2016; 25-29
3. Deirdre U. Sweetman. Neonatal acute kidney injury-severity and recovery prediction and the role of serum and urinary biomarkers. *early human development*.2016. [www. Elsevier.com/locate/earlhumdev.com](http://www.Elsevier.com/locate/earlhumdev.com)
4. Hammami M, Walters JC, Hockman EM, et al. Disproportionate alterations in body composition of large for gestational age neonates. *J Pediatr*. 2001;138:817-821.
5. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth*. 1976;40:329-341.
6. Bauer K, Bovermann G, Roithmaier A, et al. Body composition, nutrition, and fluid balance during the first two weeks of life in preterm neonates weighing less than 1500 grams. *J Pediatr*. 1991;118; 615-620.
7. Cheek DB, Wishart J, MacLennan A, Haslam R. Cell hydration in the normally grown, the premature, and the low weight for gestational age infant. *Early Hum Dev*. 1984;10:75-84.
8. Shaffer SG, Quimiro CL, Anderson JV, Hall RT. Postnatal weight changes in low birth weight infants. *Pediatrics*. 1987;79:702-705.
9. Pauls J, Bauer K, Versmold H. Postnatal body weight curves for infants below 1000g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. *Eur J Pediatr*. 1998;157:416-421.
10. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD *Pediatr Nephrol*. 2011;26:509-522.
11. Basile D. Rarefaction of peritubular capillaries following ischemic acute renal failure: a potential factor predisposing progressive nephropathy. *Curr Opin Nephrol and Hypertens*. 2004;13:1-13.
12. Lip GYH, Churchill D, Beevers M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet*. 1997;350:1446.
13. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, et al. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet*. 2001;358:241.
14. Vanpee M, Blennow M, Linne T, et al. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during childhood. *J Pediatr*. 1992;121:784-788.

15. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: discovery, evaluation, and clinical application. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:29-40.
16. Lavery AP, Meinzen-Derr JK, Anderson E, et al. Urinary NGAL in Premature Infants. *Pediatric Res.* 2008;64:423-428.
17. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kid Int.* 2007;71:1028-1035.
18. Duzova A, Bakkaloglu A, Dalyoncu M, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1453-1461.
19. Askenazi DJ, Ambalavannan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol.* 2009;24:265-274.
20. Nobilis A, Kocsis I, Toth-Heyn P, et al. Variance of ACE and AT1 receptor genotype does not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:1063-1066.
21. Vasarhelyi B, Toth-Heyn P, Treszl A, et al. Genetic polymorphism and risk for acute renal failure in preterm infants. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:132-135.
22. Treszl A, Toth-Heyn P, Kosci I. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:713-717.
23. Fekete A, Treszl A, Toth-Heyn P, et al. Association between heat shock protein 72 gene polymorphism and acute renal failure in neonates. *Pediatric Research.* 2003;54:452-455.
24. Kelly KJ, Baird NR, Greene AL. Induction of stress response proteins and experimental renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int.* 2001;59:1798-1802.
25. Toth-Heyn P, Dukker A, Guignard JP. The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:227-239.
26. Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med.* 1998;319:623-628.
27. van Bel F, Guit GL, Schipper J, et al. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr.* 1991;118: 621-626.
28. Allegaert K, Vanhole C, de Hoon J, et al. Nonselective cyclo-oxygenase inhibitors and glomerular filtration rate in preterm infants. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1557-1561.
29. Payne RM, Martin TC, Bower RJ, et al. Management and follow-up of arterial thrombosis in the neonatal period. *J Pediatr.* 1989;114:853-858.

30. Ogunlesi TA, Akdkanmbi F. Evaluating and managing neonatal acute kidney injury in a resourcepoor setting. *Indian J Pediatrics*. 2009;76:293-296.
31. Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trail of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2000;105:E45-E48.
32. Bhat M, Shah ZA, Makidoomi MS, et al. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo controlled trial. *J Pediatr*. 2006;149:180-184.
33. Kellum JA. Use of diuretics in the acute care setting. *Kidney Int*. 1998;53:67-70.
34. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int*. 1996;49:4-14.
35. Marthur VS, Swan SK, Lambrecht LJ, et al. The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit Care Med*. 1999;27: 1832-1837.
36. Gerstman BB, Kirkman R, Platt R. Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *Am J Kid Dis*. 1992;20:159-161.
37. Andreoli SP, Dunson JW, Bergstein JM. *Calcium carbonate is an effective phosphorus binder in children with chronic renal failure*. *Am J Kidney Dis*. 1987;9:206-210.
38. Kohda Y, Chiao H, Starr RA. *A melanocyte stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;99:1165-1172.
39. Lesley Rees. Renal replacement therapies in neonates: Issues and ethics. *Seminars in fetal and neonatal medicina*. 2016; 1-5. *early human development*.2016. [www. Elsiever.com/locate/earlhumdev.com](http://www.Elsiever.com/locate/earlhumdev.com)
40. Ilan I.Maizin. MD, Michelle. C Shroyer, MPH, Lena. Perger, MD. Mike K. Chen, MD, Elizabet. A. Beierle, MD, Colin A. Martin, MD, Scott A. Anderson, MD, Vincent E. Morterrallo, MD, David A, Rogers, MD, MPHE and Robert T. Russell, MD, MPH. Outcome assessment of renal replacement therapy in neonates. *Jornal of surgical reseach*. July 2016: (204) 34-38.
41. A. Greenway, M.P. Massicotte, P. Monagle. *Neonatal thrombosis and its treatment*. *Blood Reviews (2004) 18, 75–84*.
42. Wigand C, Thompson T, Bock GH, et al. The management of life-threatening hyperammonemia. *J Pediatr*. 1980;116:125-128.
43. Silver SM, Sterns RH, Halperin ML. Brain swelling after dialysis: old urea or new osmoles? *Am J Kidney Dis*. 1996;28:113.

44. Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, et al. Treatment of acute renal failure in newborns by continuous arterio-venous hemofiltration. *Kidney Int.* 1986;29:908-915.

45. Symons JM, Brophy PD, Gregory MJ, et al. Continuous renal replacement therapy in children up to 10 kg. *Am J Kid Dis.* 2003;41:984-989.

46. Santiago MJ, Sanchez A, Lopez-Herce J. The use of continuous renal replacement therapy in series with extracorporeal membrane oxygenation. *Kidney Int.* 2009;76:1289-1299.

