

**UNIVERSIDAD CENTRAL (MADRID)
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Alteraciones de la función renal en la hipoxia del recién
nacido [Manuscrito]**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Pilar Enguita Puebla

Madrid, 2015

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

TESINA

TITULO: ALTERACIONES DE LA FUNCION RENAL EN
LA HIPOXIA DEL RECIEN NACIDO

Por: Pilar Enguita Puebla
Director: Prof. D. Manuel Moro Serrano
Departamento de Pediatria.
Facultad de Medicina U. Complutense de
Madrid.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5315116403

El Dr. D. Manuel Moro Serrano, Profesor titular - de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA: que la Dra. Enguita Puebla, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo "ALTERACIONES DE LA FUNCION RENAL EN LA HIPOXIA DEL RECIEN NACIDO".
que se encuentra en condiciones de ser presentado como tesina para la obtención del título de Licenciado de grado.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid.

A Doce de Junio de 1.986



Firmado por:

PROFESOR D. MANUEL MORO SERRANO.



A mis padres y
a Leopoldo

- A G R A D E C I M I E N T O S -

- Al Prof. D. Manuel Moro Serrano por su gran amabilidad al aceptar la dirección de éste trabajo y su autorización para la presentación del mismo. Agradezco su interés por inculcar en mi el rigor científico que exige un trabajo de esta índole y su gran tolerancia hacia mis fallos.
- Al Dr. Augusto Luque de Pablos, por haberme aconsejado en la elección de este tema para la obtención de mi grado de licenciado. Agradezco su valiosa y constante colaboración y la ayuda prestada en todo momento. Su comprensión a la hora de compartir mis errores y subsanarlos con su característica amabilidad y una gran dosis de paciencia.
- Al Dr. Vicente Pérez Sheriff por poner a mi disposición su experiencia y conocimientos. Recibió mis peticiones con gran amabilidad, nunca me negó su colaboración y siempre tuvo tiempo para resolver mis dudas. Su ayuda fué inapreciable para mí.
- Al Dr. Ignacio Álvarez Cantalapiedra, sin cuya colaboración no hubiera podido concluir este trabajo.
- Al Prof. D. Luis González-Coviella, Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital Provincial de Madrid, y en general a todo el Servicio por facilitar mi labor a la hora de realizar la revisión de historias clínicas.
- A la Srta. Juana Valladolid, por su amabilidad y colaboración, y en general a todo el Servicio de Nefrología Infantil del Hospital Provincial de Madrid.

- A M^a Jesus González por la transcripción mecanográfica de este trabajo.

I N D I C E

=====

. INTRODUCCION	1
. ESTADO ACTUAL	16
. Concepto	16
. Incidencia	18
. Etiología y Clasificación	19
. Fisiopatología	22
. Anatomía Patológica	41
. Diagnóstico	43
. Tratamiento	51
. Pronóstico. Morbilidad y Mortalidad.	55
. HIPOTESIS	58
. MATERIAL Y METODOS	59
. RESULTADOS	63
. DISCUSION	92
. CONCLUSIONES	109
. BIBLIOGRAFIA	111

- PALABRAS CLAVE -

AVP	:	arginina vasopresina
VFG	:	velocidad de filtración glomerular
PAH	:	ácido paraminohipúrico.
ADH	:	hormona antidiurética
C.E.	:	edad concepcional
T β 2 M	:	reabsorción fraccional tubular de β 2 microglobulina.
FPRE	:	flujo plasmático renal efectivo.
RVR	:	resistencia vascular renal.
PEF	:	presión efectiva de filtración
SRA	:	sistema renina angiotensina
FRA	:	fallo renal agudo.
IRA	:	insuficiencia renal aguda.
SDR	:	síndrome de distress respiratorio
FENa	:	fracción de excreción de sodio.
SIADH	:	síndrome de secreción inadecuada de ADH
BUN	:	nitrógeno ureico sanguíneo
ÍIR	:	índice de insuficiencia renal
E.G.	:	edad gestacional
R.N.	:	recién nacido
A.P.	:	adecuado peso
E.P.	:	elevado peso
EMH	:	enfermedad de la membrana hialina.

- I N T R O D U C C I O N -

- I N T R O D U C C I O N -

1. EMBRIOLOGIA, CRECIMIENTO Y CONFIGURACION DEL RIÑÓN.
2. FISILOGIA DEL RIÑÓN FETAL Y DEL RIÑÓN DEL RECIEN NACIDO, MADURACION FUNCIONAL
3. CIRCULACION RENAL EN EL FETO Y EN EL NEONATO, SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.
4. ADAPTACION DEL RIÑÓN DEL RECIEN NACIDO A LA VIDA EXTRAUTERINA. ADAPTACION A LA HIPOXIA.

1. EMBRIOLOGIA, CRECIMIENTO Y CONFIGURACION DEL RIÑÓN.

El riñón humano se origina del "cordón nefrogénico" y se desarrolla de una forma secuencial a partir de dos riñones muy primitivos, el "pronefros" y el "mesonefros" los cuales se convierten en vestigios, pues son inductores del definitivo riñón metanéfrico.

El "metanefros" deriva del mesodermo y del ectodermo. Las nefronas se desarrollarán a partir del blastema nefrogénico (mesodermo) y por otra parte, el uréter pelvis, cálices y conductos colectores, derivan de la yema ureteral (ectodermo). (54)

El riñón fetal presenta un crecimiento obligado pero no compensatorio. Este crecimiento parece ser autónomo, teniendo en cuenta que siendo la placenta el mayor órgano excretor del feto, los requerimientos funcionales del riñón no parecen ser importantes en la regulación del crecimiento renal. (54)

La inducción nefrogénica termina hacia la 36 semana de la gestación. (65) La formación de nuevos glomérulos cesa cuando el peso fetal alcanza aproximadamente de 2.100 a 2.500 g. (72)

Las dimensiones anatómicas y características del riñón del recién nacido, son diferentes a las del adulto. El riñón del neonato se caracteriza por su heterogeneidad. Esta heterogeneidad de glomérulos y nefronas, es una consecuencia del "patrón centrífugo" de formación de nefronas durante la vida fetal. Las unidades más maduras se localizan en la corteza interna y las nefronas menos maduras, ocupan la corteza externa. (65)

Existe además, un menor desarrollo de los túbulos proximales en relación con su correspondiente glomérulo. Otra característica es la variación de tamaño para cada una de las nefronas, en un mismo nivel de la corteza. Los glomérulos también varían pero su tamaño es más uniforme. (65)

El crecimiento de las nefronas en el periodo postnatal disminuye la heterogeneidad y aumenta más el tamaño tubular que el glomerular. Todas las partes de la nefrona experimentarán un aumento de tamaño al madurar, pero es muy demostrativa la elongación de las asas de Henle y el aumento de la tortuosidad de los túbulos contorneados proximales. (65)

La heterogeneidad en el tamaño de las nefronas ha desaparecido en el primer año de vida. (65)

Estos cambios en la morfología y tamaño de los glomérulos y la nefrona se ven acompañados de los correspondientes cambios y maduración funcional. (65)

2. FISILOGIA DEL RIÑON FETAL Y DEL RIÑON DEL RECIEN NACIDO.

La placenta es el órgano regulador principal del feto (44). Es además, capaz de afrontar sus necesidades de alimentación (72).

La formación de orina en el feto humano comienza entre la 9ª y la 12ª semana de gestación (44). El riñón fetal es capaz de eliminar sustancias, pero ésta eliminación no es esencial para la vida del feto "in útero" (32). La orina fetal es componente importante del líquido amniótico y su producción aumenta con la edad (44). El recién nacido anéfrico presenta un escaso volumen de líquido amniótico (55).

El flujo renal y la filtración glomerular son bajos durante la vida fetal (55). El índice de filtración glomerular, en relación con el área de superficie corporal, aumenta rápidamente entre la 28 y 35 semana de gestación. A partir de la 35 semana de gestación alcanzará una meseta hasta la fecha de nacimiento, lo cual refleja un aumento paralelo de las dimensiones y función renales (44).

El desarrollo del caudal sanguíneo renal parece seguir el mismo patrón (44).

El riñón fetal, en la última mitad de la gestación, es sensible a la arginina-vasopresina (AVP) y experimenta una maduración rápida de las funciones tubulares (44).

La orina fetal es hipotónica (55), lo que implica una capacidad de dilución conservada (83).

A término, el feto excreta más de 500 ml de orina en 24 h. (54).

Inmediatamente después del nacimiento, el riñón debe reemplazar a la placenta, como principal órgano responsable del mantenimiento de la homeostasis de los fluidos corporales (72).

La primera micción se realiza por lo común en las primeras horas o en los primeros días (83).

El riñón del neonato es inmaduro anatómicamente y funcionalmente. La función renal neonatal se caracteriza fundamentalmente por:

- Filtración glomerular reducida
- Capacidad limitada para excretar nitrógeno.
- Habilidad de concentración disminuida
- Balance positivo de Sodio (Na).

Durante los primeros días de vida, las funciones metabólicas del riñón son reducidas. Pero a pesar de estos signos de inmadurez, desde el nacimiento, el riñón se convierte en un órgano excretorio mucho más efectivo para algunas sustancias, que la placenta, la cual se encuentra envejecida e ineficaz en el final del embarazo (67).

Durante las primeras horas de vida se produce un gran aumento en la filtración glomerular, y el riñón asume sus funciones excretoras y reguladoras (89). La velocidad de filtración glomerular (VFG) está disminuida en relación al adulto, sea cual sea el factor de corrección que se utilice (53).

La VFG disminuida se debe a:

- Menor permeabilidad de la membrana glomerular.
- Menor superficie glomerular de filtración
- Menor presión de perfusión.
- Menor flujo plasmático renal, probablemente relacionado con una elevada resistencia en la arteriola aferente.

- Especial distribución del flujo sanguíneo en el riñón neonatal (**53**).

El incremento de la VFG durante la maduración funcional, se debe inicialmente a un aumento de la función de las nefronas yuxtamedulares, seguido más tarde de un progresivo aumento en la función de las nefronas superficiales (**89**).

Las funciones tubulares maduran rápidamente en el recién nacido a término (**44**).

El riñón inmaduro es capaz de conservar Na, condición esencial para el crecimiento.

Se mantiene un "balance positivo de Na" (**89**).

Esto se explica por el fenómeno llamado "disbalance-glomérulo-tubular". La VFG es excesiva en relación a la capacidad funcional tubular, provocando menor reabsorción fraccional en el túbulo proximal de muchos solutos filtrados, en relación con etapas más tardías de la vida del niño (**72**). Además la reabsorción es pobre más allá del túbulo contorneado proximal (**89**).

La excreción fraccional de Na es de 1 % o menos a los 3 días de vida (**44**).

Contrariamente, en el recién nacido pretérmino, se produce una pérdida urinaria de Na, debido fundamentalmente a un defecto en la reabsorción distal del mismo (**81**).

El recién nacido tiene menor capacidad que el adulto para excretar la carga de K^+ , lo cual se atribuye a las características de transporte de la nefrona distal (**89**). La disminución en la excreción de K^+ forma parte también de la normal reducción del fluido extracelular, que se verifica durante la adaptación a la vida extrauterina (**31**). Por otra parte, el recién nacido presenta un "hiperaldosteronismo relativo", que puede aumentar la excreción urinaria de K^+ (**31**).

Las concentraciones de fósforo inorgánico en el plasma del recién nacido, son mayores que las halladas en niños mayores y en adultos. La interrupción de la circulación placentaria en el nacimiento, determina una caída en los niveles de calcio sérico y un aumento en los de fósforo. En el primer día de vida, la reabsorción tubular de fosfato es máxima, para disminuir gradualmente en las siguientes semanas (89). Se sabe muy poco con respecto al manejo del Ca. (89).

La capacidad para excretar Magnesio es limitada en el neonato (89).

Existe un sistema de transporte para la glucosa aparentemente maduro, así como un umbral bajo para la misma. (89). La resorción de glucosa es totalmente eficaz (44).

La orina del recién nacido muestra aminoaciduria, lo cual se considera como uno de los argumentos a favor del "disbalance glomerulo-tubular" del periodo neonatal (89).

La excreción de ácido úrico es elevada, debido a una disminución en su reabsorción (89).

La eliminación de "ácido para-amino-hipúrico" (PAH) se encuentra limitada por el fenómeno de "by pass" que consiste en un predominio de la circulación yuxtamedular, excluyendo parte de la sangre postglomerular de la superficie de secreción del túbulo proximal. Existe un "escape" de sangre con respecto a la membrana secretora (89).

El recién nacido presenta una hiperacidosis, debido a una capacidad limitada para la reabsorción del bicarbonato filtrado. Edelman afirma la existencia de un umbral para el bicarbonato más bajo que en el adulto (89).

El mecanismo de la reabsorción del bicarbonato a nivel del túbulo contorneado distal, está totalmente desarrollado en el neonato (89).

La regulación del equilibrio ácido-base es eficaz y el pH de la orina disminuye como reacción al descenso del bicarbonato plasmático (44). Hacia la 1ª o 2ª semana de vida se consiguen valores de pH urinario tan bajos como en el adulto (89).

La capacidad de la nefrona distal para crear y mantener un gradiente máximo de H^+ se asume en un corto periodo de tiempo tras el nacimiento (89).

La capacidad de dilución de la orina está retardada en el neonato. Durante las primeras 72 horas, no responde a la carga de agua. (53)

El recién nacido produce orinas hipotónicas. (89) La concentración máxima de la orina del neonato es de 600-700 mOsm/l ; 50-60 % de los niveles alcanzados en el adulto . (89)

Junto a una inmadurez anatómica, existe una incapacidad de crear un gradiente de concentración en la médula interna y papila que sea de la misma magnitud que en la vida adulta. (89) El gradiente córtico-médular es menor, con un índice limitado de excreción de urea y transporte deficiente de $ClNa$ en las asas de Henle, aún no completamente desarrolladas (44). La dieta protéica metabolizada y eliminada como urea es escasa. El recién nacido presenta un estado anabólico, que podría explicar su capacidad de concentración de la orina. (72) El papel de la urea es pobre en el neonato, y puede ser debido a cortos segmentos papilares del túbulo colector, que limitan el ciclo de la misma. (89)

Existe una baja concentración medular de solutos en el riñón inmaduro, debido a una carencia de Na, Cl, Urea o de todos. Además se ha confirmado una capacidad limitada para bombear Na en contra del gradiente. (89)

Los recién nacidos alimentados experimentalmente con dietas de elevado contenido en proteínas, son capaces de aumentar la osmolaridad de la orina y la reabsorción de agua libre. Esto se explica por la elevación de la concentración de urea. (89)

Los niveles de hormona antidiurética (ADH) plasmáticos, son bajos en el recién nacido, pero no lo suficiente como para limitar su capacidad de concentración. El neonato es capaz de responder a estímulos osmolares y de volúmen, que estimulan la liberación de ADH en el adulto. Edelman (89) rechaza la idea de una inadecuada permeabilidad al agua en la nefrona distal, en respuesta a la ADH, como factor limitante de la concentración de la orina. El "segmento cortical de dilución" y el túbulo distal funcionan normalmente en la vida neonatal y no limitan la capacidad de concentración de la orina. (89)

La limitación en la capacidad de concentrar la orina se explica fundamentalmente por una carencia de solutos activos osmóticamente disponibles, sobre todo urea, para depositarse en la médula renal. (44)

MADURACION FUNCIONAL RENAL EN EL FETO Y EN EL NEONATO.

La maduración funcional del riñón fetal es reflejo de la maduración morfológica. (33)

El tamaño y la función renal parecen aumentar paralelamente, con un aparentemente enlentecido curso de la maduración funcional. (33) El crecimiento renal guarda mayor relación con el incremento en el tamaño celular, que con el aumento del número de nefronas. (33)

Aperia y Broberger (7), consideran la reabsorción fraccional tubular de β_2 - microglobulina (T_{β_2M}), como un índice útil para valorar la maduración tubular del riñón humano. Los valores de T_{β_2M} son bajos para niños de

menos de 34 semanas de edad concepcional (edad gestacional + edad postnatal) (C.E.), indicando un "disbalance glomérulo-tubular" para la β_2M , mientras que los valores más altos se obtienen después de las 34 semanas de C.E., lo cual indica el establecimiento del "balance glomérulo-tubular" para la β_2M .

Por otra parte, Engle y Arant (30), piensan que el manejo de la β_2M por el neonato, está influenciado por variables fisiológicas independientes de la C.E. por lo que el $T\beta_2M$ no debe ser un buen índice de la maduración tubular renal.

La MFG verifica un notable aumento entre la 28 y 35 semana de la gestación (33,44), posiblemente debido a la aparición de nuevas nefronas, así como un incremento en tamaño celular. (33)

La Inulina y el PAH se usan como marcadores de VFG y de Flujo plasmático renal efectivo (FPRE) respectivamente. (33). El aclaramiento de ambos experimenta un aumento progresivo, lo cual se relaciona con la elevación de la presión sistémica, que se observa en los últimos 3 meses de la gestación (33,43) En este mismo periodo se verifica un descenso importante de la resistencia vascular renal (RVR).

A partir de la 35 semana de gestación, el incremento de la VFG alcanza un "plateau" hasta el momento del nacimiento. (43)

Con respecto a la producción de orina por el riñón fetal, a partir de su iniciación sobre la 9-12 semana de gestación, alcanzará 12 ml/h a la 32 semana y 28 ml/h poco antes del nacimiento. (43)

El pinzamiento del cordón umbilical determina un aumento notable en la función renal. (44) La situación en el nacimiento se parece en algunos aspectos a la observada -

durante la adaptación y crecimiento compensatorio, que - ocurre después de la uninefrectomía. (33) El riñón muestra en este caso una significativa adaptación a las necesidades del crecimiento, (22) con una aparente aceleración de la maduración funcional glomerular, como suma de diferentes respuestas ante las demandas del crecimiento somático y de una masa renal reducida. (21) Desde una cifra de 10 ml/mn/m^2 de orina, en el nacimiento, la VFG - se duplicará durante las primeras semanas de vida. (44) El desarrollo postnatal de la VFG guarda más relación - con las necesidades, excretoras extrauterinas, que con - la edad gestacional y el estado de maduración. (33)

El nacimiento se sigue de una aguda elevación en - los aclaramientos de Inulina y PAH, y éstos a su vez aumentan el doble durante las dos primeras semanas de vida (). Esto se explica por el aumento en la presión efectiva de filtración (PEF) y la disminución de la RVR. (33,44) También se verifica un aumento de la permeabilidad glomerular y del área de filtración de los glomérulos (44)

Puede que los cambios hemodinámicos sean mediados - en parte, por sustancias vasoactivas. (44)

3. CIRCULACION RENAL EN EL FETO Y EN EL NEONATO. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.

El flujo sanguíneo renal fetal y la VFG son muy pequeños al nacimiento y en los primeros días de vida experimentarán un espectacular aumento. (72)

Durante la vida intrauterina la sangre recibida por los riñones es relativamente pequeña en comparación con la recibida por la placenta. (89) El flujo renal total permanece estable durante la vida fetal. (89). Se demostró experimentalmente un Flujo sanguíneo renal de -

150ml/mn /100 gr. de riñón, lo que representa la 3ª parte de lo que recibe el órgano adulto.(**89**)

El sistema renina-angiotensina (S.R.A.) juega un importante papel en la distribución del volúmen sanguíneo - feto-placenta, y en la distribución del gasto cardiaco en tre los lechos vasculares sistémicos y de la placenta (**59, 71**)

La renina producida por el feto no atraviesa la placenta. (**95**) Los niveles de renina van a depender fundamentalmente de la producción de renina del riñón fetal, - puesto que los valores de actividad de renina plasmática en el feto anéfrico son muy pequeños. (**95**)

Se cree que en el último cuarto de la gestación el - S.R.A. fetal es independiente de el de la madre. (**59,71**)

Este sistema es importante en el mantenimiento de la presión arterial fetal. (**71,74**) Las caídas en la presión - arterial fetal durante las contracciones uterinas deben - causar suficiente liberación de renina para elevar la con centración plasmática de angiotensina II, en horas o días después del nacimiento. (**71**)

El nacimiento se sigue de un aumento inmediato de la VFG, lo que parece obedecer a una disminución de la resis tencia vascular, así como un aumento en la fracción de gas to cardíaco dirigido hacia el riñón, la cual aumenta aproximadamente 4 veces. (**72,89**)

Durante la vida postnatal temprana la sangre se dis-- tribuye preferentemente hacia el área yuxtamedular. (**89**) La circulación en las nefronas yuxtamedulares y corticales internas se desarrolla más rápidamente que en las nefronas corticales externas. (**72**) El riñón del recién nacido se considera funcionalmente como un "riñón yuxtamedular". (**53**)

La VFG y el Flujo sanguíneo renal son 20 veces meno--

res en el recién nacido, que en el adulto, y la RVR es casi 20 veces mayor. (89)

La elevada RVR del neonato puede deberse a una gran sensibilidad de los vasos renales a las catecolaminas - circulantes. (89)

El S.R.A. es otro de los mediadores humorales responsables de esta elevada resistencia vascular. (89) Este sistema es activo en el nacimiento y responde cualitativamente aunque no cuantitativamente, a estímulos, de manera similar a la observada en edades más adultas (29)

La actividad del S.R.A. es muy elevada en el neonato (39,59,71,74,100); así como la concentración de angiotensina II (39,15). La actividad del S.R.A. disminuye rápidamente al aumentar la edad postnatal. (39,100)

El trauma perinatal parece ser la principal causa de la elevación de las concentraciones de renina y angiotensina en el plasma en el periodo postnatal. (71) Otros factores han sido considerados al respecto, como por ejemplo baja ingesta de sodio; baja presión sanguínea; hipovolemia y elevada actividad simpática. (39)

La elevada actividad del S.R.A. es importante en la adaptación del recién nacido a la vida extrauterina, (71) - pues participa en los cambios de la RVR, en el Flujo sanguíneo renal y en la filtración glomerular. (29,59)

La distribución intrarrenal de renina modula los cambios adaptativos, de la función renal en el neonato. La concentración de renina en las nefronas yuxtamedulares es menor, hecho que se interpreta como una independencia con respecto a la renina, del control hemodinámico de éstas - nefronas. Contrariamente, en las nefronas corticales externas, se verifica un rápido incremento de renina, sobre todo después de la primera semana de vida, lo cual indica una mayor importancia funcional de este sistema en ese nivel. (29)

4. ADAPTACION DEL RIÑON DEL RECIEN NACIDO A LA VIDA EXTRAUTERINA. ADAPTACION A LA HIPOXIA.

La adaptación a la vida extrauterina supone una situación especial para el riñón del neonato, que debe reaccionar a necesidades funcionales rápidamente crecientes y quizá deba hacerlo a diversos estados endógenos y exógenos de alarma. (44)

El riñón del neonato a término suele satisfacer todas las demandas. Pero las circunstancias externas pueden ser lo bastante graves para vencer las capacidades de adaptación. (44)

En el neonato prematuro, el riñón tiene que funcionar mucho antes que su maduración sea completa y en estas circunstancias la adaptación será más difícil. (44)

El riñón del recién nacido, se adapta bien a las necesidades corrientes de un inicio normal, pero tiene una limitada capacidad de mantener la homeostasis bajo condiciones patológicas y es mucho más vulnerable a situaciones de "stress". Algunas de estas situaciones son endógenas y otras son yatrogénicas. (43)

ADAPTACION A LA HIPOXIA.

La hipoxia es una importante causa de fallo renal en el neonato. (78) Representa una frecuente y peligrosa situación de "stress" para el riñón del niño. (43)

Se ha demostrado que una situación severa de hipoxemia durante el periodo neonatal se asocia a menudo con:

- disminución del volúmen urinario.
- disminución de la VFG.

- Alteración de la regulación del mecanismo ácido-base.
- Alteración de la regulación de las funciones tubulares.
- Disminución del FPRE. (43,78)

No se ha sabido hasta muy recientemente que el riñón en desarrollo era más susceptible a la hipoxia que el riñón maduro. (78) La hipoxia perinatal se reconoce actualmente como una importante causa de fallo renal en el neonato, (43) y se asocia a menudo con hipotensión, hipovolemia y acidosis mixta. (43) Los recién nacidos hipóxicos van a presentar:

- disminución en la excreción de agua
- disminución en la capacidad de dilución de la orina.
- disminución en la capacidad de acidificar la orina. (43)

Se ha observado una correlación entre la disminución de producción de orina (expresado en % de fluido ingerido) y la PO_2 disminuida, que se registra durante el periodo de colección de orina. (43)

La explicación de este fallo no está clara, pero se piensa en la participación de factores perrenales. Por ejemplo, en recién nacidos con "Síndrome de distress respiratorio" se ha demostrado una estimulación del S R A (43)

Existen una serie de factores en relación con la respuesta a la hipoxemia durante el periodo neonatal. Estos son:

- Nervios renales. Juegan un importante papel durante el desarrollo, en la vasoconstricción renal y en los cambios de la función renal asociados a la hipoxemia.

- S R A. La hipoxia estimula el sistema en fetos y recién nacidos.
- Arginina-vasopresina. Las concentraciones de - A V P en fetos y animales recién nacidos son - elevadas durante la hipoxemia.
- Prostaglandinas. La excreción de P G E y P G F_{2α} en orina, aumenta durante la anoxia fetal y neonatal (**78**).

Los factores que modulan la respuesta del riñón a la hipoxemia durante el periodo neonatal son probablemente - multifactoriales (**78**).

- ESTADO ACTUAL -

INSUFICIENCIA O FALLO RENAL AGUDO EN EL NEONATO

- ESTADO ACTUAL -

1. CONCEPTO
2. INCIDENCIA
3. ETIOLOGIA Y CLASIFICACION
4. FISIOPATOLOGIA
5. ANATOMIA PATOLOGICA
6. DIAGNOSTICO
7. TRATAMIENTO
8. PRONOSTICO, MORBILIDAD Y MORTALIDAD

1. CONCEPTO

El "fallo renal agudo" (FRA) se reconoce perfectamente en adultos, pero sólo raramente en los niños recién nacidos. (26) Se trata de una complicación seria y poco común. (66)

Guignard (44) define la "insuficiencia renal aguda" - (IRA) como una disminución repentina del índice de filtración glomerular, que origina alteraciones de la homeostasia hídrica, de electrolitos y ácido-básico, con acumulación de productos terminales nitrogenados.

El cuadro de FRA puede presentarse con "diuresis conservada". La mayoría de los neonatos presentan disminución del volumen urinario, pero en otros, éste es normal. (3) Puede existir además, como signo inicial una poliuria intensa que "enmascara" por algún tiempo la incapacidad de los riñones para conservar constante el medio interno. (41)

La presentación clínica del FRA es a menudo súbita, - (26), y puede coexistir con gran diversidad de trastornos especialmente en neonatos con enfermedad grave. (3)

Otras veces la IRA se presenta de forma progresiva, como en el caso de una uropatía obstructiva, displasia renal bilateral o agenesia. En el último caso, si es bilateral, la insuficiencia renal no se hace evidente hasta algún tiempo después del nacimiento, ya que la función placentaria realiza todas las funciones excretoras requeridas por los riñones fetales durante la vida intrauterina. (16, 17, 66)

. PARAMETROS VALORABLES PARA DELIMITAR LA IRA EN EL NEONATO

- A. Concentración de nitrógeno ureico sanguíneo superior a 20 mg/dl. (3.69.73.97) o elevándose diariamente en una proporción de 5 mg/dl/día (66.70) o para otros autores en 10-20 mg/dl (97) o 6-20 mg/dl (16 .17)

Puede haber una elevación diaria de 40 mgr %, si la ingesta proteica es elevada(16.17)

Otros factores que pueden elevar la urea son los estados catabólicos provocados por fiebre, sepsis (16 .17.69), inanición (69) y reabsorción de hematomas o amplias zonas de necrosis(16.17)

- B. Creatinina plasmática superior a 1.0 mg/dl (3 . 16 .17.66.69.97) o aumentando 0,5 mg/dl/día (69.97)

En el recién nacido la creatinina sérica es la suma de la producción fetal y materna, por lo que sus valores se aproximan a los maternos. Estos niveles elevados de creatinina disminuyen usualmente durante las dos primeras semanas de vida. (69)

C. Reducción del volúmen urinario. Se sospecha IRA en todo neonato que no orina en término de 48 h. de haber nacido. (**3**) La diuresis normal del neonato tras las primeras 48 horas de vida es de 1-3 ml/kg/hora, valorándose como oliguria los valores inferiores a 0,6 ml/kg/hora. (**16 .17** .

66.69) Otros autores consideran oliguria - cuando el volúmen urinario es menor de 1 ml/kg/h (**3 .97**) Para Norman y Asadi (**73**) se establece para menos de 25 ml/kg/día; - y para Edelman (**90**) si es menor de 15-20 ml/kg/ 24 horas.

Hay que considerar FRA con cifras normales de flujo urinario. (**66 .69**)

D. Alteración del sedimento urinario. Con hematuria cilindruria y/o proteinuria. (**3 .16 .17**)

. La existencia de nitrógeno ureico sanguíneo elevado y/o creatinina plasmática elevada, asociado a oliguria o alteraciones del sedimento urinario nos indicarán la existencia de un síndrome de IRA en el recién nacido. (**16.17**)

2. INCIDENCIA

La incidencia real actual de la IRA en el neonato es desconocida por varias razones:

- Por la amplitud de situaciones que pueden originarla.
- Por ser a veces transitoria, no llegando a ser detectada.
- Por la dificultad que todavía existe para valorar los criterios actualmente aceptados para su diagnóstico. (**16.17**)

En 1977 Norman y Asadi (**10**) señalan la existencia de IRA en el 23 % de un grupo de recién nacidos ingresados en

una unidad de cuidados intensivos. De ellos, el 75 % es debido a factores pre y postrrenales, con una mortalidad del 45 % (9/20) en los casos debidos a enfermedad renal intrínseca. (10)

La IRA se pasa por alto muy a menudo y a veces sólo se descubre en el exámen "post-mortem" (26.97). En los últimos años, gracias a las unidades de cuidados intensivos, el descubrimiento del FRA en el neonato enfermo, se verifica cada vez con más frecuencia. (4)

Según Gordillo (41) la mayor frecuencia de FRA se observa en el periodo neonatal y en la lactancia temprana.

Considerando la etiología del FRA como multifactorial la incidencia y causas del mismo en la infancia varían marcadamente de unas áreas geográficas a otras. Ello parece estar en relación con factores climáticos, socioeconómicos socioculturales y epidemiológicos. (41) Estos factores -condicionarán de forma general en nuestro país la etiología de la IRA del neonato y lactante, marcando diferencias entre las distintas regiones naturales. (87)

3. ETIOLOGIA Y CLASIFICACION

La IRA se clasifica en:

1. Prerrenal
2. Renal
3. Postrrenal

(3 .44 .51 .62.63 .
64.66 .97)

1. Prerrenal: Existe un déficit de la función renal sin lesión parenquimatosa. (63 .64)
2. Renal. Existe lesión orgánica o parenquimatosa (63.64)
3. Postrrenal: Existe un obstáculo obstructivo a nivel de vías excretoras que condiciona la existencia de anuria. Se for-

mã orina pero no se elimina (**63.64**)

La hipoxia determina un cuadro de IRA de tipo "prerrenal". Este es el tipo más frecuente en el neonato. (**3.44**) También se denomina "oliguria prerrenal" e "IRA funcional" (**63.64**). Se presenta ante una situación de hipoperfusión renal y su causa debe ser rápidamente identificada.

(**66**) El riñón neonatal es especialmente susceptible a los efectos de la hipoperfusión, pues su caudal sanguíneo está proporcionalmente disminuido con respecto a niños mayores. (**3**)

Es rápidamente reversible en etapa temprana del curso de la enfermedad, si se mejora la perfusión renal. Si se descuida sobreviene daño isquémico del parénquima renal. (**3.44.58**) Los límites entre cada una de éstas situaciones son imprecisos clínicamente, por lo que será muy importante el desarrollo de una estrategia precoz. (**63.64**)

. Causas más importantes de IRA prerrenal:

- A. Hipovolemia: por ingesta inadecuada o pérdidas excesivas de agua (**63.64**); fototerapia (**63**); temperatura ambiental (**63.64**); gastroenteritis (**26.63.64**); deshidratación (**3.4.26.87.90**); diarrea (**4.26.58**) o bien secuestro de fluidos en la hipoalbuminemia. (**58**)
- B. Hipotensión: sepsis (**4.26.63.64.73.90**); hemorragia (**3.4.26.63.64.87**); CID (**4.63.64**) y shock (**3.4.73.90**).
- C. Insuficiencia cardiaca (**3.63.64**)
- D. Hipoxemia: anoxia perinatal (**3.4.26.44.62.63.64.66.87.90.97**)

PAPEL DE LA HIPOXIA EN LA ETIOLOGIA DE LA IRA NEONATAL

Se le ha llamado también anoxia, asfixia y apnea, pero hipoxia es el término más correcto, al señalar una carencia parcial de oxígeno, pues la carencia absoluta del mis-

mo es incompatible con la supervivencia. (20)

La hipoxia neonatal es una emergencia en la sala de partos, es un problema frecuente y presenta una morbimortalidad elevada. (20)

Constituye una patología considerable debido a sus repercusiones multisistémicas y sus posibles secuelas a largo plazo. (62)

Son múltiples las causas de hipoxia neonatal. Existen causas maternas, funículo-placentarios, fetales y neonatales. (20)

La respuesta inicial del feto humano a un periodo de hipoxia, es una redistribución general del flujo sanguíneo (12. 92), para mantener la oxigenación de órganos vitales (12). Inicialmente existe un incremento del flujo sanguíneo hacia el cerebro, corazón, y glándulas suprarrenales, con una disminución del flujo hacia pulmón, riñones, tracto gastrointestinal y bazo (12. 20. 27).

Teniendo en cuenta que órganos vitales como cerebro y miocardio son demostrablemente afectados por la hipoxia perinatal, es importante pensar que hígado, pulmón, intestinos y riñón también sufren daños. El fallo renal completo no es una rara secuela. (92)

La hipoxia perinatal puede modificar intensamente, la función renal. (2. 26. 44. 49. 62. 98). En numerosos trabajos se cita la hipoxia neonatal como el motivo preponderante en el establecimiento de un fracaso renal. (4. 26. 62. 63. 64. 66. 69. 73. 82), a pesar de permanecer aún pobremente reconocida como tal, (26) pues la incidencia actual de fallo renal en recién nacidos con hipoxia es desconocida (66)

Torrado (97) afirma que la hipoxia severa es responsable de la mitad de los fallos "prerrenales".

Medani y sus colaboradores (69) presentan como causas fundamentales de FRA: hipoxia, hipotensión y CID.

Simón y Monfort (85.86) citan, aún cuando el desencadenante pudo ser multifactorial, a la hipoxia perinatal como el motivo más importante en el establecimiento del fracaso renal.

En nuestro medio la hipoxia connatal y los trastornos hidroelectrolíticos siguen siendo causa frecuente de FRA en el neonato (85.86)

El recién nacido hipóxico está sometido a un elevado riesgo de FRA debido a la reducción de la perfusión - arterial renal asociada, su consecuencia es una disminución en la VFG, en el Flujo sanguíneo renal y en la oxigenación del tejido renal. (66)

El riñón y el sistema nervioso central son, probablemente, los órganos más expresivos clínicamente en la "asfixia perinatal". (62)

4. FISIOPATOLOGIA

En la IRA se plantean una serie de cuestiones:

- Disminución del filtrado glomerular, medido por las técnicas habituales de aclaramiento.
- Descenso del flujo sanguíneo renal compatible con una cifra de VFG no demostrable.
- Frecuente ausencia de las lesiones histológicas - propias de la necrosis tubular.
- Posibilidad de remisión total. (16.17.66)

Las teorías patogénicas de la IRA son fundamentalmente dos:

- A. Teorias tubulares
- B. Teorias vasculares.

A . Teorias Tubulares. Explican el fallo renal por el mecanismo de "retroreabsorción" o "back-leak" (16 .

17 . 66) o "flujo retrógrado pasivo" (41), del filtrado a través del epitelio tubular alterado y la obstrucción del flujo tubular por la presencia de cilindros y -residuos celulares. (16,17.66)

Epitelio Tubular
intacto

Epitelio Tubular dañado
Fenómeno del "back-leak".

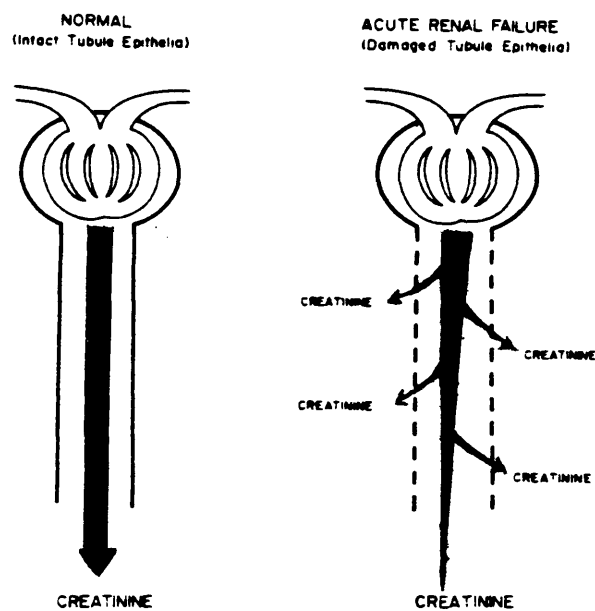


Fig. 4. Role of backleak in reduced GFR in ARF. In ARF, in presence of tubule epithelial disruption, abnormal reabsorption of creatinine and other GFR markers occurs and underestimates true GFR.

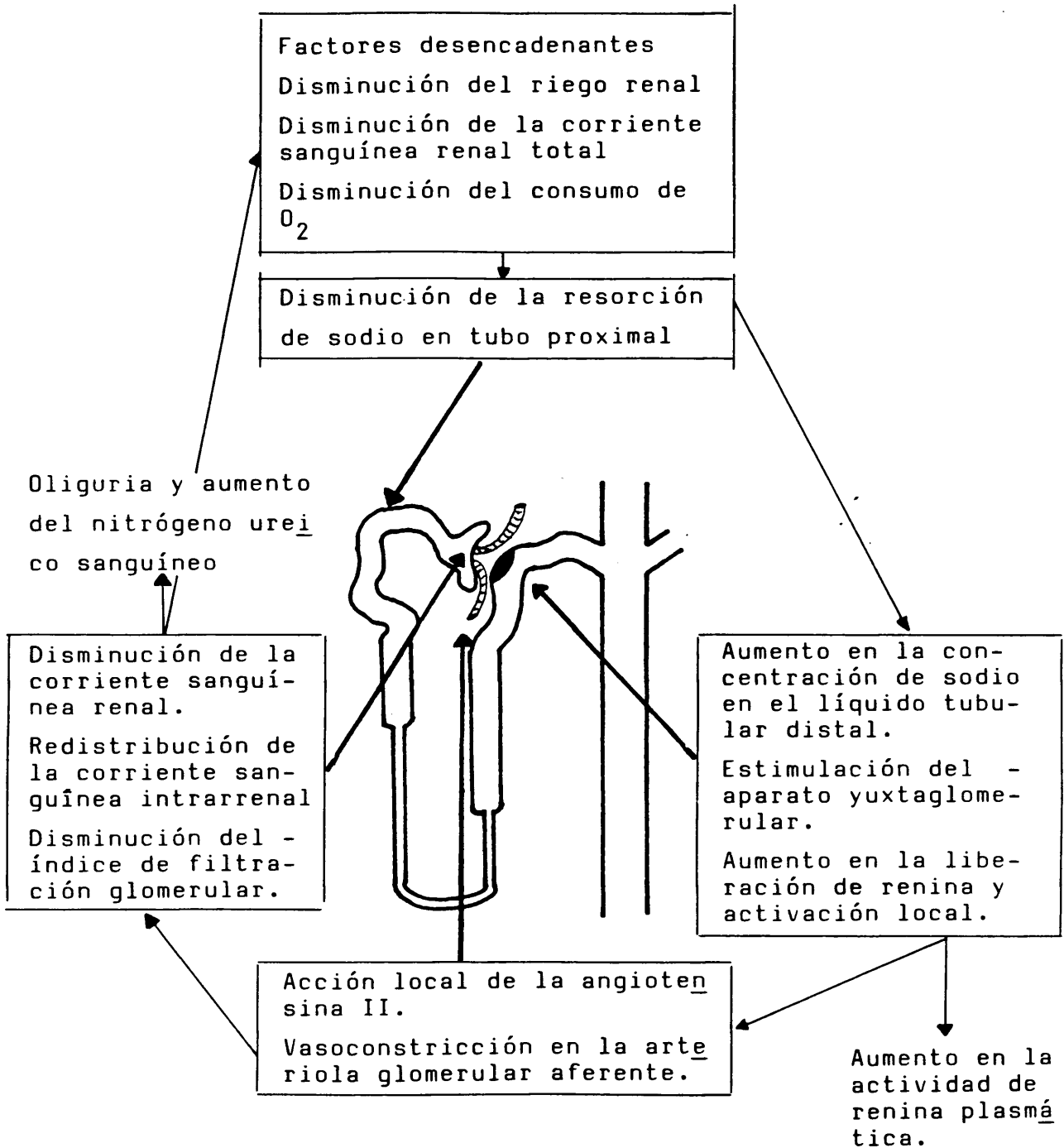
* Si existe daño del epitelio celular, se verifica una reabsorción anormal de creatinina.

B. Teorías vasculares.

Cualquier insulto renal puede originar una contracción importante de la arteriola aferente y disminuir de forma - significativa el filtrado glomerular. A favor se señala el aparente papel protector de los agentes vasodilatadores, y en su contra, la comprobación de que la vasodilatación que aparece tras el insulto renal fracasa en la recuperación - del fallo renal. (**16.17.66**)

También se ha propuesto la disminución de la permeabilidad glomerular, a pesar de la normal apariencia del capilar glomerular por microscopía óptica. Es posible que el - capilar glomerular tenga alteradas las características de - permeabilidad, con una disminución de las fuerzas de filtra - ción sin anomalías anatómicas aparentes. (**16 . 17 . 66**)

Al respecto surge la teoría de la tumefacción del endotelio capilar ante la isquemia renal, lo cual sería capaz de - - cluir la luz vascular y con ello impedir la filtración glo - merular. La tumefacción endotelial y su ulterior desaparición por efecto del Manitol, se han demostrado por microscopía electrónica. (**16 .17 . 66**)



FISIOPATOLOGIA DE LA I.R.A. SEGUN GORDILLO. (41)

Cualquiera que sea el factor desencadenante, va a de terminar una DISMINUCION DEL FLUJO PLASMATICO RENAL DE CA RACTER REVERSIBLE (19) → DISFUNCION TUBULAR (19) → DISMINUCION DE LA REABSORCION DE N_a EN EL TUBULO PRO XIMAL (19.41) → AUMENTO DE LA CONCENTRACION DE N_a EN LIQUIDO TUBULAR DISTAL → AUMENTO DE SECRECION DE RENINA → INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA → ELEVACION DE LOS NIVELES DE ANGIOTENSINA II → VASO-- CONSTRICCION DE ARTERIOLA AFERENTE (16.17.19.41.66) → DIMINUCION DE LA VFG COMO MECANISMO DE DEFENSA PARA E VITAR MAYOR PERDIDA DE N_a Y AGUA EN ORINA. (19.41) → OLIGURIA Y UREMIA (19.41).

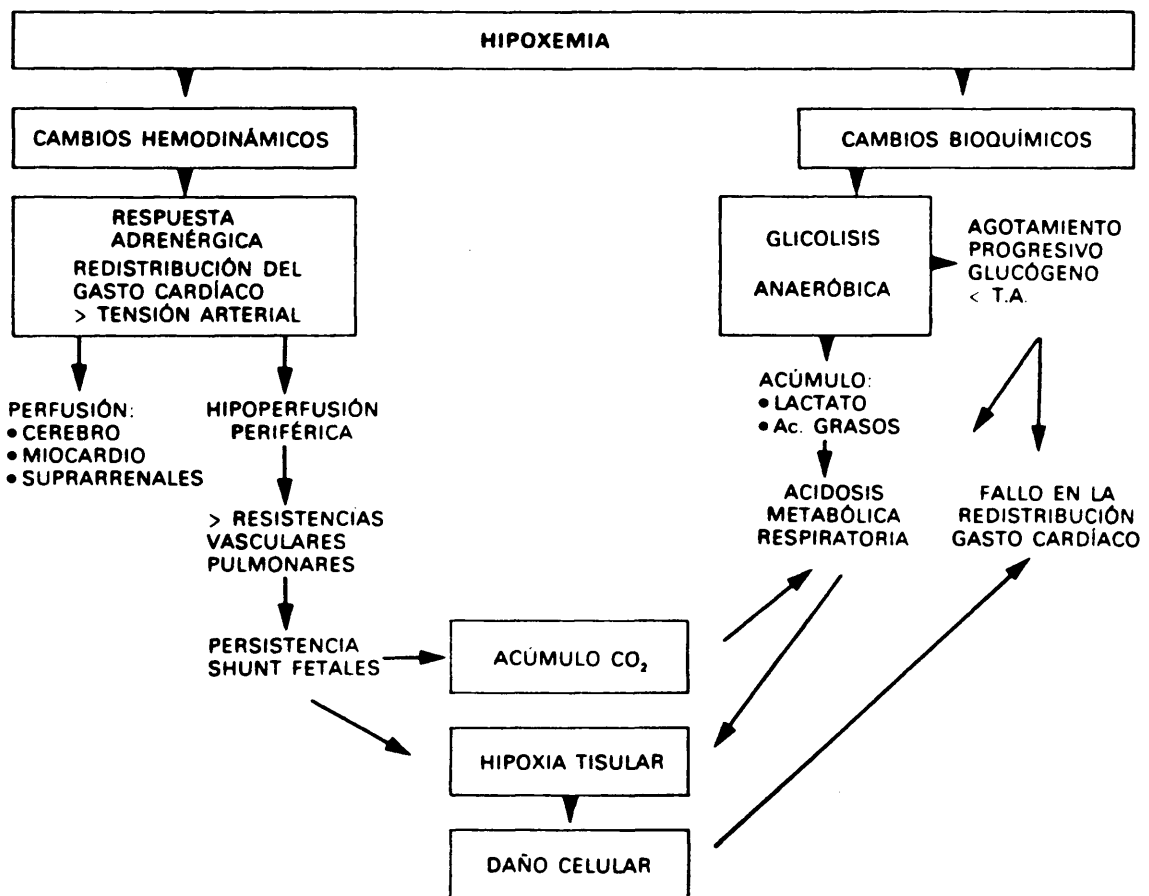
En contra, está la inutilidad de algunos antagónicos de la angiotensina, como preventivos de la insuficiencia renal. No ocurre así con el Captopril, inhibidor del "en zima conversor". (16.17.66).

No existe una teoria unicista en la IRA, lo cual re sulta razonable, pues son diferentes factores los que pue den determinar su aparición a trav és de diferentes vias patogénicas. (16.17.66)

PAPEL DE LA HIPOXIA EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA IRA.

. Fisiopatología de la hipoxia neonatal.

Según Cruz. (20)



Durante la hipoxemia se verifican:

1. Cambios hemodinámicos.
2. Cambios bioquímicos.
3. Cambios tisulares.

1. Cambios hemodinámicos.

Inicialmente la hipoxia determina un aumento de la presión arterial, con vasoconstricción periférica y redistribución del gasto cardiaco. (19) La sangre se dirige preferentemente hacia la circulación cerebral, coronaria y adrenales (20 27 37 92), con un menor porcentaje dirigido a bazo e intestinos. (37)

La acción vasoconstrictora -adrenérgica, es muy potente con respecto a la disminución selectiva de Flujo hacia piel, músculo, intestino, bazo y riñones (37)

- . Gasto cardiaco fetal y cambios en su distribución durante la hipoxemia dados en % (Rudolph y Heymann) (19)

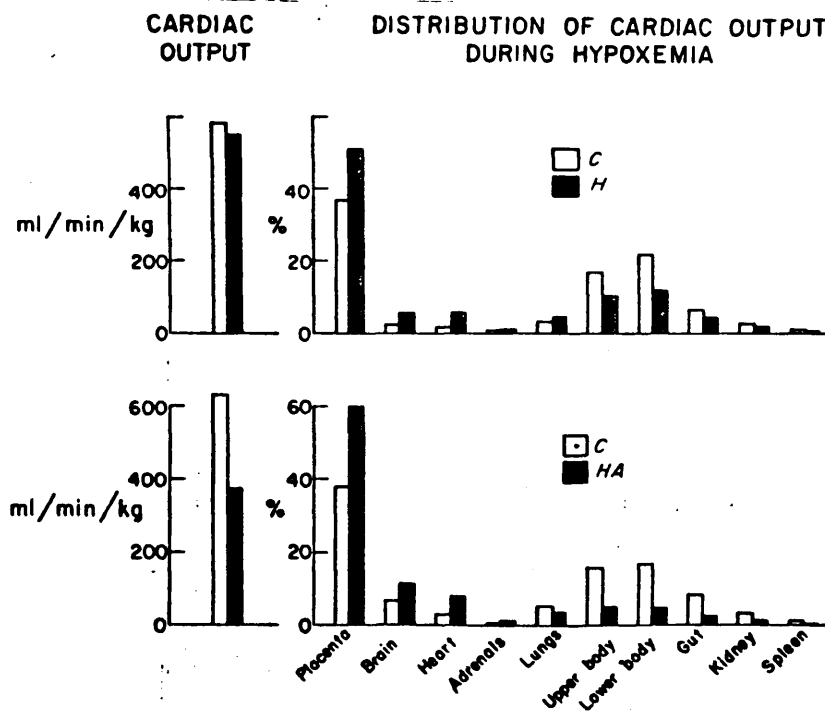


Fig 17.—Fetal cardiac output and the percentage change in its distribution during hypoxemia (H) and hypoxemia-acidemia (HA). C, control. (Data provided by Drs. A. M. Rudolph and M. A. Heymann, U. of Calif., San Francisco.)

Durante estos cambios la presión de oxígeno cae rápidamente y el contenido de oxígeno sanguíneo se agota en pocos minutos. El corazón utiliza anaeróbicamente sus depósitos de glucógeno, y progresivamente va a disminuir el gasto cardíaco, la tensión arterial y el ritmo cardíaco, alterándose la perfusión tisular y llegando a la muerte - (20)

Importancia de la AVP en los cambios hemodinámicos

La AVP juega un papel importante en la regulación hemodinámica durante los episodios de hipoxia, ya que modula la redistribución del gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la presión arterial (74.75.78).

La AVP está presente en el hipotálamo e hipófisis fetal después de las 10 o 12 semanas de gestación (88), y el riñón fetal se hace sensible a ella durante la última parte de la gestación, aunque se cree que sus receptores no son todavía totalmente funcionantes. (79)

La AVP o ADH ejerce efectos antidiuréticos a bajas concentraciones, que son fisiológicamente normales en recién nacidos. En elevadas concentraciones se comporta como un potente vasoconstrictor (75)

La AVP es un importante mediador de los cambios hemodinámicos del parto normal, como son el aumento de la presión sanguínea, vasoconstricción periférica, bradicardia y redistribución del flujo sanguíneo. (74.75) En ovejas preñadas, se observa una elevada concentración sanguínea fetal de AVP, justo antes del nacimiento. (1.24) De esto se deduce la importancia de la AVP en la respuesta cardiovascular fetal al "stress". (75)

La hipoxia determina un incremento en la liberación de AVP en sangre fetal (24.44.66.76.78.80.88.93) y las concentraciones plasmáticas de la hormona son inversas a la

oxigenación fetal. (**23.93**)

La concentración de AUP en el líquido amniótico puede ser un índice útil para señalar la existencia de hipoxia intrauterina. (**23.93**)

El feto responde a la hipoxia con vasoconstricción, elevación de la presión sanguínea, bradicardia y redistribución del flujo sanguíneo en favor de corazón, cerebro, adrenales y circulación umbilico-placentaria, con disminución del Flujo hacia intestinos, músculos, piel, pulmones y riñones. (**74.75**) Todo esto refleja la adaptación hemodinámica a la hipoxia y al "stress", mediada por la AVP - (**75**)

2. Cambios bioquímicos

Se pueden resumir, en el establecimiento de una glicólisis anaeróbica, con acúmulo de lactato y aparición de acidosis mixta, pues aumenta la PCO_2 , con un gran descenso del pH . Se libera adrenalina y noradrenalina, movilizándose ácidos grasos libres y aumentando la acidosis. Las células pierden K^+ y se consumen las reservas de glucógeno hepático. (**20**)

3. Cambios tisulares.

Se verifica muerte celular. La permeabilidad capilar aumenta con salida de líquidos y macromoléculas. Aparece edema intersticial. La función celular se deprime. Se verifica desintegración mitocondrial, privando a las células de la energía derivada de la "fosforilación oxidativa". Muchas de las células dañadas recuperan su función con el tiempo. (**92**)

EFFECTOS DE LA HIPOXEMIA EN LA FUNCION RENAL

El riñón del neonato es muy sensible a la deprivación de oxígeno. (26) La hipoxia perinatal, que se observa en el "síndrome de distress respiratorio" (S D R) de grado se vero, afecta importantemente la función renal (**42.43.49** **66.97.98**), y puede presentarse un cuadro de IRA reversible (**49.98**)

Breris (13) demuestra una gran vulnerabilidad de los riñones de ratas frente a la hipoxia. Las células de la porción medular gruesa ascendente eran fácilmente dañadas por la hipoxia, pues a este nivel existe una elevada tasa metabólica al verificarse la reabsorción activa de $Cl\ N_a$ - (13)

En la hipoxia existe hipotensión, hipovolemia y acido sis mixta. (43.44) El riñón sufre la redistribución del gasto cardiaco (12) disminuyendo el flujo plasmático renal y aumentando las RVR (**2.46.47.50**)

El mecanismo patogénico de la disminución del Flujo sanguíneo renal no está claro, y se proponen diversas hipo tesis como microtrombosis de arterias corticales, vasoes pasmo arteriolar, CID y dilatación de los capilares glomeru lares. (26) Para Dauber (26), el estado de shock y la dis minución del flujo sanguíneo darían una situación de "is--quemia renal", responsable de la IRA.

Cambios fisiopatológicos fundamentales durante la hipoxemia:

1. Vasoconstricción renal. (**2.5.46.47.50.80**)
2. Hipoperfusión renal. (**2.43.44.46.47.49.50.80**)
3. Disminución de la VFG. (**5.43.44.46.47.50.54.78.98**)
4. Disminución del volumen urinario (**43.44.46.47**
50.78.80.82.98)

5. Alteración en la excreción de electrolitos (**2 .46.47.50.78**)
6. Alteración en el metabolismo acuoso (**2 .5 .43 44.46.47.50.78**)
7. Alteración en la función tubular. (**35.44.70.80**)
8. Alteración en la regulación ácido-base (**43. 44 .78.98**)

1. Vasoconstricción renal.

La hipoxia estimula el S R A en fetos (**78.80**) y recién nacidos (**15.66.78.96.100**). Este sistema juega un papel importante en la vasoconstricción renal durante la hipoxemia, como se demuestra en el SDR donde se verifica una estimulación del mismo. (**15.43.44.80**)

Guignard (**43**) demuestra en conejos anestesiados, la inducción por hipoxia moderada ($P_aO_2 = 45$ mm Hg) de un estado de hipoperfusión secundario al incremento de las RVR con consecuente oliguria, disminución de la VFG y de la excreción de solutos. La distribución intrarrenal de Flujo sanguíneo no se alteró, y los trastornos hemodinámicos desaparecieron rápidamente al restaurar el nivel normal de oxígeno. (**43.47**)

La vasoconstricción renal inducida por la hipoxia, se asocia a una elevación de la actividad de renina plasmática. (**43.50**) La administración de "saralazina" -inhibidor competitivo de la angiotensina II - antes de la inducción de la hipoxemia, previene los efectos renales. En éstas condiciones no se observó variación en el flujo sanguíneo, excreción de solutos, VFG, FPFE, en respuesta a la hipoxemia. (**43.46**)

La administración de Verapamil - potente antagonista del transporte transcelular del calcio iónico -, también demuestra la actividad del S.R.A. como mediador de los efectos renales de la hipoxemia. El ión calcio es un modulador

importante de la acción de la angiotensina II sobre la microcirculación renal cortical. La administración previa de Verapamil a conejos anestesiados previene el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II sobre la circulación glomerular. (43.50)

La actividad de renina plasmática aumenta notablemente durante la hipoxemia en fetos cercanos a término (78). En los recién nacidos con SDR los niveles de angiotensina II son elevados. (15) Esto indica una susceptibilidad del SRA ante las modificaciones de la presión de oxígeno en el nacimiento (28.96) y además se sabe que los cambios en la PO_2 pueden modificar la actividad del "enzima convertidor". Este enzima es muy importante en la regulación de los niveles circulantes de angiotensina II. (28)

En conclusión, la actividad del SRA está incrementada en respuesta a la hipoxemia. (2.27.78.80.100) La actividad de este sistema junto con la presión de oxígeno gobiernan los niveles de angiotensina II, con el fin de conseguir un tono vasomotor sistémico óptimo durante la hipoxia. (27)

Para Guignard y sus colaboradores (50) la angiotensina II es muy importante en la vasoconstricción renal inducida por la hipoxia.

Recientemente Weismann (1983), mediante el uso de Captopril -inhibidor de la síntesis de angiotensina II - demostró que el SRA no era un regulador importante de las respuestas renales a la hipoxemia. (100)

La inervación renal juega un importante papel en la regulación vasomotora y en los cambios de la función renal asociados a hipoxemia. (78)

Según los trabajos de Robillard (78) la denervación renal protege la VFG durante la hipoxemia. El incremento de la RVR fue menor en el riñón denervado que en el riñón control. La denervación renal bloquea la disminución del Flujo urinario y VFG, observadas usualmente -

en los riñones control inervados, durante la hipoxemia. (78)

Kelleher (57) observó una alteración en la regulación de la VFG, una semana después de la administración intrarrenal de noradrenalina en la rata, alteración que se normalizaba con denervación renal.

La denervación renal alternó a la disminución de la VFG provocada por la hipoxia y la acidosis hipercápnica. (5 .11).

La estimulación nerviosa renal en la acidosis hipercápnica, previene la usual disminución del tono de la arteriola aferente, que se verifica en respuesta a bajas presiones de perfusión renal. (6)

Las tasas de PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$, aumentan durante el "stress" hipoxémico neonatal. (78 .80). Se ha demostrado la existencia de "prostaglandin sintetasa" activa en el tejido renal fetal además de PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ y sus metabolitos en la orina fetal, lo cual indica una síntesis de prostaglandinas en el riñón del feto. (18). La excreción de PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ aumenta en situaciones de hipoxemia fetal y se asocia a una hiperemia renal reactiva. Esto sugiere que la síntesis de PG por el riñón fetal puede modular la respuesta hiperémica renal a la hipoxia en fetos cercanos a término. (80)

Recientemente Robillard (78), utilizando Indometazina-inhibidor de la síntesis de prostaglandinas- demuestran el bloqueo de la respuesta vasodilatadora renal, que se observó en riñones fetales denervados en el curso de una situación de hipoxemia.

2. Hipoperfusión renal

El FPRE disminuye durante la hipoxia. (**43.49.66**) Alward (**2**) demuestra en sus trabajos con cochinitos recién nacidos sometidos a hipoxia, una disminución del Flujo plasmático renal total, sin modificación en la distribución intrarrenal del Flujo. (**2**) Robillard y Weitzman (**78.80**) comprobaron también, la disminución del Flujo sanguíneo renal y una elevación en la fracción de filtración, en fetos de cordero sometidos a hipoxia. Los trabajos de Guignard (**49**) en recién nacidos con SDR confirman este hecho al comprobar un aclaramiento de PAH, marcadamente disminuido. No obstante, hay que decir al respecto que la extracción de PAH está descendida en el neonato y puede por ello no reflejar verdaderamente el Flujo renal a ésta edad, pero puede usarse como índice de hipoperfusión renal. También hay que considerar un defecto en el transporte tubular y/o la redistribución de flujo sanguíneo hacia áreas más profundas, como causa del descenso en el aclaramiento de PAH. (**49**)

3. Disminución de la VFG

La disminución de la VFG en el SDR del recién nacido se correlaciona con el descenso de la presión arterial de oxígeno y la gravedad del cuadro pulmonar. (**49.78**)

La VFG está disminuida en la hipoxia y puede explicar la disminución en la excreción de agua libre. (**43.44.49**)

El descenso en el aclaramiento de creatinina que se verifica en el SDR es indicativo de una menor VFG. (**90**) Este descenso es compatible con una derivación del Flujo sanguíneo renal hacia la corteza interna y áreas yuxtamedulares. (**66**).

Daniel y sus colaboradores (**25**) demostraron una im-

portante reducción de la VFG, en una situación de hipoxia fetal inducida por la oclusión parcial del cordón umbilical. También Weismann y Clarke (99) demostraron una disminución en la VFG, en respuesta a la hipoxemia, y una correlación de este descenso con la edad postnatal.

Contrariamente, Alward (2) en cochinitillos recién nacidos y Robillard (80) en fetos de cordero, no encontraron cambios significantes de la VFG en situaciones de hipoxia. Esto traduce una mayor importancia de la vasoconstricción renal, asociada a la hipoxia fetal, a nivel de la arteriola aferente. (2.78.80)

4. Disminución del volúmen urinario

Según Guignard (43.44), existe una correlación entre la disminución del volúmen urinario y la presión parcial de oxígeno. Esta se encuentra descendida antes del periodo de obtención de orina o durante el mismo.

La hipoxemia grave o duradera causa oliguria. (43.44) Guignard y Torrado (98), tras una serie de trabajos en recién nacidos con SDR, hallaron una disminución en el aclaramiento de creatinina, lo cual interpretaron como una caída de la VFG. Para estos dos autores la disminución del volúmen urinario se explica por el descenso en la VFG.

En otros trabajos, la hipoxia y acidosis se seguían de un aumento del flujo urinario. (2) Rowe y Strauss (82) hallaron una elevación del flujo urinario y de la excreción de solutos, durante los primeros 60 minutos, en cochinitillos recién nacidos que respiraban oxígeno al 10%. Posiblemente, este incremento observado tempranamente en el curso del "stress", es más tarde modificado por cambios en el balance total de fluidos y electrolitos y en la hemodinámica renal. El incremento en el flujo urinario puede obedecer al aumento en la presión sistémica en este periodo de tiempo. (2)

5. Alteración en la excreción de electrolitos.

Robillard (**78**) demostró en fetos de cordero un incremento en la fracción de excreción de sodio (FEN_a) durante una situación de hipoxemia.

Weismann y Clarke (**99**) demostraron en cochinitillos recién nacidos hipóxicos, una elevación en la excreción de N_a y Cloro. Esta elevación se correlacionaba con la edad postnatal.

En recién nacidos con SDR, Feldman (**35**) encontró una excreción de N_a aumentada e hiponatremia.

En los trabajos de Alward (**2**) con cochinitillos recién nacidos, se verificaba un aumento de la excreción de N_a y flujo urinario, paralelos al descenso en la tensión de oxígeno.

Engle y Arant (**31**) encontraron un balance negativo de K, durante los primeros días de vida, en recién nacidos pretérmino con SDR.

La situación de hiponatremia consecuente a la hipoxia neonatal se explica por el "Síndrome de la secreción inadecuada de ADH (SIADH).

En la hipófisis fetal existe un aumento progresivo de AVP o ADH. Después del parto vaginal normal. Las concentraciones en sangre de cordón, se elevan. La elevación es mayor después de partos dificultosos, lo que indica una respuesta de la AVP al "stress". (**77**)

El SIADH es común en niños pretérmino enfermos durante la primera semana de vida. (**77**) También se ha asociado a estados hipóxicos - isquémicos (**35.56.77.78**), hemorragia intracraneal (**38.77**), neumotórax, lígadura de "ductos arteriosos" y enfermedad de la membrana hialina. (**77**) Una causa muy importante de este síndrome es la -

elevación en la presión intracraneal, existiendo una correlación directa entre la magnitud de elevación y la liberación de ADH (**38**)

En numerosos trabajos se cita al S I A D H como consecuencia a una situación de hipoxia perinatal. (**35.44 56.77.79.88**)

Según Haden y Lenox (**35**) este síndrome se caracteriza por:

1. Hiponatremia de grado moderado a grave.
2. Orina hipertónica
3. Nitrógeno uréico sanguíneo normal o bajo
4. Pérdidas urinarias del sodio administrado
5. Incapacidad para mantener cifras de sodio sérico normales, tras la infusión de soluciones salinas hipertónicas.
6. Corrección de la hiponatremia por restricción de fluidos.

El término SIADH, también se refiere a aquella situación en la cual, la secreción de ADH, ya no se controla por los cambios de volumen y osmolaridad del plasma. (**38**)

La excreción de una orina hipertónica, un plasma hipotónico y función renal normal, implican una secreción continuada de ADH que resulta "inapropiada" para unos niveles dados de osmolaridad sanguínea. Feldman (**35**) estudió tres recién nacidos hipóxicos, que desarrollaron hiponatremia e hipertonicidad urinaria y propuso el SIADH como explicación razonable de estos hallazgos.

6. Alteración en el metabolismo acuoso

Los neonatos hipoxémicos presentan una disminución en la excreción de agua (**43**) y un trastorno en la capacidad de diluir (**44**) y concentrar la orina. (**94**)

En fetos de cordero sometidos a hipoxia, la osmolaridad urinaria se eleva y disminuye el aclaramiento de agua libre. (78) Los niveles de osmolaridad urinaria se relacionan estrechamente con la edad gestacional, dependiente de la habilidad en aumento de la nefrona fetal para responder a la AVP. (78.79.80)

Svenningsen y Aronson encontraron una disminución en la capacidad de concentración de la orina, en recién nacidos hipóxicos, incluso a la primera y tercera semana de vida. Esto indica un retraso de la fase de recuperación para la función tubular, en relación a la recuperación de la función glomerular. (94)

La liberación de AVP a la circulación y la respuesta consecuente de los tubos colectores, son dos factores importantes en el mecanismo de concentración de la orina.(79) La hipoxemia fetal produce un incremento en las concentraciones plasmáticas de AVP, asociado a una situación de antidiuresis y elevación de la osmolaridad urinaria. (5.80) Todo parece indicar que esta "antidiuresis" está mediada por la secreción de AVP. (5.35.78)

7. Alteración en la función tubular

La función tubular suele ser insuficiente después de la hipoxemia grave. Cuando los recién nacidos son acidóticos, incluso acidifican mal la orina, lo cual indica un estado de acidosis tubular renal. (44.98)

Estudios recientes han demostrado que los túbulos proximales, se afectan especialmente en las situaciones de hipovolemia, isquemia e hipoperfusión. Los túbulos se dañan y su pared se engruesa. Si la hipoperfusión es muy acusada, dará lugar a oclusión tubular y necrosis. Puede dañar la parte recta de los túbulos proximales, y dar como resultado de la lesión tubular, una situación de proteinuria en el curso del FRA. (70)

Hay que considerar, que en los primeros días de vida puede presentarse una proteinuria transitoria benigna. - Habrá que investigar la causa de ésta, cuando los valores sean mayores de 30 mg. dl. (51)

Los trabajos de Broberger y Aperia (14), en el SDR idiopático, demuestran una función tubular deteriorada, - con elevación en la excreción de N_a y B_2 M.

En el FRA causado por hipoxia existe proteinuria tubular. (70) Dauber (26) y sus colaboradores encontraron una "proteinuria variable" en 7 niños con FRA consecuente a hipoxia perinatal.

8. Alteración en el Equilibrio Acido-base

Según Daniel (25), la oclusión parcial de cordón en fetos de cordero, se asocia a un aumento en la excreción - de amoniaco, fosfato y en la concentración titulable de ácidos. La hipoxia, por tanto, no lleva a un deterioro en la excreción renal de hidrogeniones en el feto. (25.78)

Guignard (43.49) y Torrado (98) demostraron la aparición de un deterioro en la capacidad de acidificación renal y manejo del bicarbonato, en recién nacidos con SDR - grave. En las formas leves no se observaron estas anomalías. Estos niños, a menudo excretaban una orina alcalina en presencia de acidosis metabólica severa. Estas orinas permanecían alcalinas a pesar de niveles elevados de PCO_2 contrariamente a lo que normalmente ocurre, pues al aumentar la PCO_2 , aumenta la reabsorción renal de bicarbonato - (98)

La hipoxemia severa deprime el manejo del bicarbonato y altera el mecanismo de regulación ácido-base. (98)

La patogenia del trastorno renal provocado por la hipoxia no es totalmente clara. Estudios anatómo-patológicos no han demostrado lesión renal importante. Probablemente participen factores prerrenales y la función renal puede volver a la normalidad, una vez reestablecido el estado clínico del niño (44), es decir tras recuperar la normoxemia, el volumen de líquido extracelular y el gasto cardíaco. (44)

Las complicaciones relacionadas con trastornos hipoxémicos cesan espontáneamente al mejorar el estado respiratorio. (44) La mejoría de la función pulmonar en el SDR, se acompaña de un aumento en la producción de orina (42.98) y la osmolaridad urinaria, que se había elevado, tiende hacia la normalidad. (97)

La reversibilidad del proceso también se sugiere por las observaciones sobre los efectos de la infusión de Manitol. (66) La administración intravenosa de Manitol - hipertónico, puede mejorar la diuresis, elevar la VFG y FPRE hacia niveles normales. (44.49.66) Tras la administración de Manitol, Guignard y Torrado (49) observaron un llamativo aumento en el Flujo urinario y aclaramientos de inulina y PAH.

A pesar de su reversibilidad, no hay que olvidar que la IRA "prerrenal" puede originar daño parenquimatoso, - con necrosis tubular aguda o necrosis cortico-tubular - aguda, si no se corrigen los factores prerrenales. (44)

5. ANATOMIA PATOLOGICA

En el exámen post-mortem de neonatos que padecieron IRA, las lesiones que más frecuentemente se encuentran son:

- . Necrosis tubular aguda (4 . 73)
- . Necrosis glomerular. (73)

- . Congestión glomerular. (4 .73)
- . Trombosis arterial renal bilateral (4)
- . Infarto renal. (4)
- . Focos de hematopoyesis extramedular. (4)
- . Necrosis cortical. (4)

En el exámen histológico por biopsia renal de algunos casos estudiados por Anand (4) se encontró:

- . Gran afectación medular. Muchos túbulos se reemplazaron por tejido fibroso. Existía infiltración de células mononucleadas y depósitos de hemossiderina. Se interpretó como "necrosis papilar"
- . Otro de los casos estudiados mostraba una cicatriz en forma de cuña separada del resto del parénquima renal, que era relativamente normal. La cicatriz contenía varios vasos sanguíneos hipertrofiados. Esto se interpretó como "Antiguo infarto renal cortical".

6. DIAGNOSTICO

- A. Datos clínicos
- B. Datos de laboratorio
- C. Descartar obstrucción
- D. Diagnóstico diferencial entre IRA "prerrenal" y "renal"

A. Datos clínicos

Las manifestaciones clínicas predominantes en el neonato con IRA son las del estado primario (**3**), pero existen una serie de datos que resultan orientativos. Estos son:

- . Oliguria. Es el factor fundamental del fallo renal. Puede durar de dos a tres días y se sigue a menudo de poliuria. Es comúnmente ocultada por el proceso precipitante, o incluso pasada por alto si es de corta duración. (**26**)
- . Edemas. Por administración de líquidos en exceso o ingreso hídrico no modificado adecuadamente. (**3**)
- . Deshidratación. En dependencia de la ingesta de agua y sodio. (**26**)
- . Hipotensión. (**3**)
- . Convulsiones. Dependientes de hipoxia. (**3**)
- . Letargo, postración, náuseas y vómitos. (**3**)
- . Palpación de riñones grandes. (**26**)

B. Datos de laboratorio.

- . Elevación de la concentración sérica de nitrógeno uréico. (BUN). Sus valores normales en el neonato son de 3-10 mg/dl. En el pretérmino con ingesta

elevada de proteínas puede ser mayor de 20 mg/dl. Cifras de 5 mg/dl/día sugieren fallo renal. (69)

. Elevación de la Creatinina sérica.

La creatinina está elevada en el neonato, pues manifiesta la concentración de la misma en la madre (3 . 44 . 51 . 69). También es importante saber que los valores de BUN y creatinina alcanzan el "pico máximo" hacia los 4 o 5 días. (26) Una elevación en la concentración de creatinina de 0,5 mg/dl/día es indicativa de una reducción en la VFG. (69)

. Alteraciones electrolíticas.

- Elevación del potasio sérico. (26 . 69)
- Disminución del N_a sérico. (26)
- Elevación del fósforo y magnesio sérico. (69)
- Disminución del C_a sérico. (26 . 69)
- Disminución del bicarbonato sérico. (26)

Más acentuada en recién nacidos pretérmino. (69)

. Hematuria. Se presentan sobre todo en la IRA "renal o intrínseca". (3) También puede ocurrir en situación de shock por hipoxia. (26)

. Proteinuria. (3 . 26)

. Células y cilindros en orina. Su presencia está fuertemente relacionada con el "distress" perinatal y la hipoxia renal. (26 . 51) Son la marca de la injuria tubular renal por la hipoxia. (26)

C. Descartar obstrucción

- Mediante:
- . Historia clínica (63 . 64) (anuria, oligoamnios)
 - . Exploración (63 . 64) (fenotipo Potter, palpación de masas abdominales, musculatura abdominal...)

. Técnicas radiográficas.

- Pielografía intravenosa. (**3.66**)
- Cistouretrografía. (**3.66**)
- Tomografía computarizada de abdomen y riñones (**3**)
- Nefrosonografía. (**3.66**)

D. Diagnóstico diferencial entre IRA "renal" y "prerrenal"

El diagnóstico de IRA se hace fácilmente basándose en las pruebas de laboratorio y estimando la excreción de orina en un intervalo cronometrado. (**3**) Pero su diferenciación en "prerrenal" y "renal" es difícil y se suele retrasar, lo cual puede deberse a la elevada mortalidad del fallo renal en recién nacidos. (**68**)

Los criterios más empleados son:

1. Respuesta a la corrección de volúmen plasmático (**3 . 63 . 64**)
2. Respuesta a la inyección de Manitol. (**3 . 19 . 41 . 63 . 64**)
3. Respuesta a la furosemida. (**3 . 63 . 64**)
4. Índices urinarios. (**3 . 19 . 41 . 63 . 64 . 66 . 69 . 97**)

1. Respuesta a la corrección de volúmen plasmático. Ha de descartarse previamente la existencia de insuficiencia cardiaca congestiva. (**3 . 63 . 64**) Se observa el Flujo urinario en respuesta a la replección de volúmen, por soluciones electrolíticas, dextrosa, albúmina o sangre. (**69**) Si el Flujo urinario no aumenta, estará indicada la prueba del Manitol y/o furosemida. (**3 . 69**)
2. Respuesta a la inyección de Manitol. Su uso está contraindicado en la insuficiencia cardiaca congestiva. (**69**) Es considerado muy útil por varios autores. (**41 . 63 . 64 . 68**) Se considera una res-

puesta positiva si en la hora siguiente a su inyección, se alcanza una diuresis superior a $12 \text{ ml/m}^2/\text{hora}$. En este caso, indica IRA "prerenal" (41) Se han descrito falsos negativos -- (68) y puede aumentar la osmolaridad plasmática en recién nacidos pretérmino. (63.64.68)

3. Respuesta a la furosemida. Es necesario, corregir primero la hipovolemia o trastorno circulatorio, antes de ejecutar la prueba. (63.64.66) Se considera respuesta positiva, la aparición de una diuresis superior a $12 \text{ ml/m}^2/\text{hora}$ en la hora siguiente a su administración. (63 . 64) Si la respuesta es negativa, se sospechará IRA "renal o intrínseca", y se disminuirá la administración de líquidos. (3) Williams (69) y sus colaboradores obtuvieron con la inyección de furosemida intravenosa, resultados comparables a los obtenidos por la prueba del Manitol. Para Gordillo Paniagua (41) no es un método diagnóstico fiable.
4. Índices urinarios. Son parámetros no agresivos, rápidos y ayudan al diagnóstico diferencial y -- nos ayudan a valorar la evolución de la IRA "prerenal". (63.64) Estos son:

- . Concentración de N_a en orina, en mEq/l
- . Cociente N_a en orina/ N_a en plasma, en mEq/l
- . Cociente creatinina en orina/creatinina en plasma, en mg \%
- . Cociente osmolaridad urinaria/osmolaridad plasmática, en mOsm/kg .
- . Fracción de excreción de N_a
- . Índice de insuficiencia renal. (IIR)(3.19.41. 63.64.66.68.69.97)

La prueba y valoración de éstos índices ha de hacerse en el periodo de estado agudo de la IRA, antes de la ad--

ministración de diuréticos o soluciones hipertónicas. No requieren recogidas exactas de volúmenes urinarios y pueden hacerse en cualquier momento con una muestra de sangre y orina.

Los valores encontrados en el neonato son diferentes a los del adulto, e incluso en el mismo, algunos índices varían si comparamos recién nacidos de distinta edad gestacional, como ocurre con la reabsorción tubular de sodio, que es inversamente proporcional a la edad gestacional. (**63 .64**).

Existe desacuerdo respecto a cual es el más útil a la hora de asegurar un diagnóstico temprano. (**41 .68 .73**)

- . Concentración de N_a en orina: en el fallo "prerrenal" es relativamente más baja, mientras que en la "necrosis tubular aguda" o IRA "intrínseca" es elevada. (**3 .69 .97**)
- . Cociente sodio urinario/sodio plasmático: el cociente es más elevado en el FRA "intrínseco". (**68**)
- . Cociente creatinina urinaria/creatinina en plasma: es elevado en el FRA "prerrenal", indicando una orina concentrada. En el fallo "intrínseco" los valores son menores. (**69.97**) Es mínimo en la mayoría de los recién nacidos pretérmino y se incrementa con la edad postnatal. (**69**)
- . Creciente urea urinaria/ urea plasmática: es elevado en el fallo "prerrenal" y bajo en el "intrínseco" (**69.97**)
- . Cociente osmolaridad urinaria/osmolaridad del plasma Los valores son más bajos para la IRA "intrínseca" en comparación con la IRA "prerrenal". (**69 .97**)
- . Fracción de excreción de N_a (FEN_a): define el manejo tubular de Na, que ocurre por mecanismos totalmente

distintos en la oliguria funcional y en la IRA "intrínseca". (41) En el momento actual se le concede más valor y fiabilidad, ya que relaciona de forma directa dos de las alteraciones fisiopatológicas más importantes de la IRA: La disminución de la reabsorción tubular de Na y de la VFG. (19.68)

Está influenciada por mecanismos renales y extrarrenales, además de la edad gestacional y postnatal. Los niños prematuros de menos de 34 semanas de gestación, tienen una FENa mayor que los de más edad gestacional, (69) pues la reabsorción tubular de Na está disminuida. (68) La FENa es, en conclusión, inversamente proporcional a la edad gestacional y disminuye al aumentar la edad postnatal. (68)

Si se administra una gran carga de Na o se usan diuréticos previamente a la determinación del índice, se pueden encontrar falsos valores elevados. (68)

La FENa es mayor en el fallo "intrínseco" que en el "prerrenal". (3.63 . 64 . 68 . 97)

$$FENa = \frac{\text{Creatinina en plasma} \times \text{Na en orina}}{\text{Na en plasma} \times \text{Creatinina en orina}} \times 100$$

(63 . 64 . 68)

También se puede determinar con valores de urea en vez de creatinina. (68)

. Índice de fallo renal. (IIR o IFR): Sus valores son mayores en la IRA "intrínseca" que en la "prerrenal". (3 . 63 . 64 . 68 . 97)

$$IIR = \frac{\text{Na en orina}}{\frac{\text{Creatinina en orina}}{\text{Creatinina en plasma}}} \quad (63 . 64 . 68)$$

* Norman y Asadi (10) no consideran útiles para el diagnóstico diferencial, a los cocientes $\frac{\text{Urea O}}{\text{Urea P}}$ y $\frac{\text{creatinina O}}{\text{creatinina P}}$

- * La FENa y el IFR son los índices más útiles para la realización del diagnóstico diferencial. (**3.63.64.68.97**)
- * Todos los índices muestran diferencias entre ambos tipos de fallo renal, pero la separación más clara, es posible al usar la FENa y el IIR. (**68**)

. Otros datos pueden ser útiles para la realización del diagnóstico diferencial. El fallo "prerrenal" puede sospecharse ante una situación de uremia y oliguria, en una historia de asfixia, con maniobras de resuscitación al nacimiento. También en una historia de hemorragia fetal o materna en el periodo perinatal. Un recién nacido en estado de shock y deshidratación, cuyos datos de laboratorio indican anemia o sepsis, puede llevar a un diagnóstico presuntivo de fallo "prerrenal". (**66**)

. Los datos de laboratorio y radiográficos que resultan orientativos son:

- Datos de laboratorio:

- . Valores elevados de BUN, incluso tras rehidratación, sugieren la existencia de IRA "intrínseca". (**97**)
- . La hematuria es más característica de IRA "intrínseca". (**3.66**)
- . La proteinuria, y la excreción de células y cilindros, son indicativos de IRA "intrínsecos". (**66**)
- . La densidad y osmolaridad urinarias, suelen exceder de 1.015 y 400 mOsm/kg, respectivamente, en la IRA "prerrenal". (**3**)

- Datos Radiográficos

- . La "angiografía renal" nos puede dar el diagnóstico de IRA "intrínseca, si se encuentra una oclusión - vascular renal. Se realiza via umbilical o femoral (3)
- . "Pielografía intravenosa". Muestra una visualización pobre o nula de las masas renales, en el caso de -- "oclusión vascular renal". (66)
- . "Urografía". Si se observa una opacificación fuerte de la médula, indicará un daño medular agudo. (26)
- . "Scanner renal". Puede mostrar el parénquima renal, si el Flujo sanguíneo llega al riñón. Si el contraste permanece en el riñón, indicará la existencia de "necrosis tubular aguda". (66)
- . "Rayos X". Si hubo necrosis cortical, al cabo de varias semanas aparece calcificación visible. (26 .66)
- . "Pielografía retrógrada". La necrosis medular no produce deformidad pielocalicial, pero si en la necrosis papilar. (66)
- . " Renogramas seriados". En el daño medular, la fase secretoria está ausente o es mínima. (26)

7. TRATAMIENTO

La identificación inmediata de la IRA "prerrenal" y la aplicación del tratamiento adecuado, puede impedir que ocurra IRA "intrínseca". (3)

El manejo de la IRA debe seguir una secuencia, en la que el primer paso sea la eliminación de la posible causa obstructiva, teniendo en cuenta, que puede requerir tratamiento quirúrgico. (66) Una vez eliminada esta condición, hay que enfrentarse al diagnóstico diferencial entre IRA "prerrenal " y "renal". (66)

El tratamiento inicial se debe enfocar en la restauración del volúmen intravascular efectivo y de la perfusión renal adecuada, si hay datos clínicos que así lo sugieren. (66) Si existe hipoxemia o hipotensión, estas deben ser corregidas. (4)

En la IRA "renal", no existe en la actualidad posibilidad terapéutica que aumente el restablecimiento de la función renal. En este caso, la meta terapéutica es conservar la composición corporal normal, mientras se espera la mejoría espontánea. (3)

El tratamiento de la IRA incluye.

1. Ingesta adecuada de fluidos y electrolitos
(3 . 4 . 66 . 90)
2. Ingesta adecuada de calorías. (3 . 4 . 66 . 90)

1. Ingesta adecuada de fluidos y electrolitos.

El ingreso hídrico diario debe reponer la pérdida insensible de agua, las pérdidas por la orina, más la pérdida de líquidos por fuentes no renales. A esto se le restará el volúmen de agua diaria, producido por el metabolismo y la degradación tisular. (3)

La ingesta diaria de fluido debe mantenerse tanto tiempo como persista la oliguria. (66)

Se debe vigilar cada 12 horas, el ingreso de líquido, excreción del mismo y peso corporal, con el fin de evitar un estado de "sobrehidratación". Este estado puede dar edema, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva y convulsiones, entre otras. (3)

Si la anuria es completa, no es necesaria la administración de electrolitos. (3)

Si hay excreción de orina, se deberá estimar diariamente la pérdida de Na. Si se da hiponatremia, se corregirá con restricción de líquidos y si es "sintomática" se administrará solución hipertónica de ClNa o Co_3HNa . (3)

Deberá hacerse una restricción de K (3), y será nula mientras dure la oliguria y la uremia. (66) Es importante vigilar el K sérico y los cambios en el ECG. (3)

La "acidosis metabólica benigna" es frecuente en los neonatos y no necesita tratamiento. (3) Si es severa, se puede administrar Co_3HNa . (3) El pH arterial se debe mantener sobre 7,25 (66)

En la mayoría de los neonatos con IRA aparece hiperfosfatemia e hipocalcemia. (3) Si el fósforo sérico es mayor de 7 mg/100ml, se puede dar una fórmula que contenga poco fósforo (3) e hidróxido de aluminio. (3 90)

Si la concentración sérica de calcio es inferior a 8 mg/100 ml. se puede administrar por vía bucal o in

travenosa, para impedir la tetania. (3) Se puede administrar "dihidrotaquisterol", para fomentar la absorción de calcio en el intestino y facilitar la acción - de la hormona paratiroidea sobre el hueso. (3.90). Se vigilará la concentración sérica de Ca para evitar la hipercalcemia. (3 . 90)

2. Ingesta adecuada de calorías.

En la IRA, una nutrición adecuada impide la degradación tisular excesiva. (3.66)

Si la IRA es de breve duración, se pueden administrar la mayor parte de las calorías como carbohidratos. Si se sospecha que la IRA durará más de 3 o 4 días, - también se dará una cantidad limitada de proteínas, para impedir o mejorar el balance nitrogenado negativo. (3) Pero si existe oliguria y uremia, estas proteínas no deben administrarse. (3.66)

- Via parenteral: carbohidratos junto con aminoácidos esenciales. (3)
- Via oral: fórmula baja en proteínas, o bien leche materna. (3.90)

* Con estos métodos conservadores se tratan muchos casos de IRA. Sin embargo, cuando la IRA dura más de 7 o 10 días o surgen complicaciones, se deberá efectuar - - "Diálisis Peritoneal". (3.90)

Sus indicaciones son:

- Sobrecarga de volúmen (3.66)
- Hiperpetasemia. (3.66)
- Acidosis ingobernada. (3.66)
- Uremia progresiva. (3)

* La hemodiálisis es una técnica muy difícil y se reserva para aquellos pacientes en los que no sea posible la diálisis peritoneal. (**3,90**) En un trabajo muy reciente, Lieberman (**60**) y sus colaboradores, aplicaron el tratamiento a una niña prematura, y este resultó seguro y efectivo. Se tomó la decisión de aplicar hemodiálisis ante la ineffectividad y contraindicación de otras formas de tratamiento.

TRATAMIENTO PREVENTIVO

La prevención y detección temprana, son los dos puntos fundamentales en los que se basa la terapia del FRA consecuente a la hipoxia. Hay que tener en cuenta que cualquier niño que haya sufrido hipoxia perinatal o haya requerido asistencia en una unidad de cuidados intensivos, tiene el riesgo de desarrollar IRA. (**26**)

El IRA se puede prevenir mediante:

- Monitorización fetal para el reconocimiento temprano del "distress fetal".
- Medidas de resucitación en la sala de partos, mediante oxigenación y corrección de la acidosis.
- Monitorización, después de la aplicación de las medidas de resucitación, de tensiones de gases sanguíneos, concentración sérica de electrolitos y observación de la ingesta de Fluidos y flujo urinario.
- Diagnóstico temprano y tratamiento agresivo del episodio de shock, que muy a menudo precede al FRA. (**26**)

8. PRONOSTICO. MORBILIDAD Y MORTALIDAD

El resultado definitivo en neonatos con IRA depende bastante del estado primario que causa la insuficiencia la magnitud del daño de otros órganos y la experiencia para tratar neonatos muy enfermos. (3)

Se tienen pocos datos sobre el seguimiento a largo plazo de neonatos con I.R.A. (3 , 4 , 69)

En la IRA "intrínseca" el grado de recuperación de la función renal dependerá de la causa. El seguimiento nos permitirá determinar el grado de recuperación, mediante la medición de la capacidad de concentración de la orina, creatinina sérica, BUN, y función renal por urografía intravenosa. (66)

En la necrosis tubular aguda el restablecimiento suele ser completo o casi completo. Sin embargo, muchos neonatos con necrosis renal cortical, medular o de ambas clases, quedan con trastorno funcional renal, insuficiencia renal crónica o hipertensión, de forma aislada o en combinación. (3)

En la IRA "prerrenal" la recuperación de la función normal, se verifica en casi la totalidad de los casos si el tratamiento es precoz y adecuado. (3,44,58,63,64)

Según Edelman (90), la mortalidad es elevada, afectando casi a un 50 %. La mayoría de los niños que fallecen presentan anomalías congénitas renales y extrarrenales graves. La causa inmediata de la muerte, es muy a menudo el "shock" o "sepsis" y se presenta dentro de los primeros días de vida.

Según otros autores, La mortalidad varia, y ofrecen cifras de 45 % (73), 22 % (85, 86), 39 % (69) y 35 % (4)

En muchos casos, la recuperación es aparentemente completa, pero en otros se observan una serie de secuelas nefrológicas, como por ejemplo.

- Hipertensión (4)
- Disminución en la capacidad de concentración de la orina (4 . 69)
- Atrofia cortical y/o obstrucción calicilar (4)
- Detención unilateral en el crecimiento renal. - (85 . 86)
- Disminución en el aclaramiento de creatinina (4)
- Trastornos tubulares. (85.86)
- Disminución del filtrado glomerular. (85.86)
- Disminución de la capacidad de acidificar la orina (69)

Observando éstas secuelas, se deduce la importancia de un seguimiento y monitorización de los pacientes que sobreviven al FRA. (4)

Según Simón y Monfort (85 . 86) la sepsis es el principal condicionante del pronóstico inmediato del fracaso renal. Debido a la coagulación intravascular que induce, actuará como factor precipitante y complicativo del FRA. La hemorragia intracraneal secundaria a la sepsis y a los desequilibrios osmóticos, será el factor desencadenante de la mortalidad.

Según estos autores, pueden darse secuelas nefrológicas importantes sin apenas sintomatología clínica hasta la época de niño mayor o adulto.

* La mortalidad en la IRA de la infancia se ha visto espectacularmente disminuida, con el avance de los métodos terapéuticos y de diagnóstico, en la última década.

En el caso de neonato, sus especiales características metabólicas y de función renal, hacen que tanto los factores etiológicos como evolutivos de la IRA, adquieran personalidad propia, y diferente a las demás épocas de la vida.

* El diagnóstico y tratamiento precoz del FRA. "orgánico" son factores esenciales en la disminución de complicaciones y en consecuencia de la mortalidad. Es necesaria una correcta educación sanitaria de la población, así como de un control de la madre gestante y del periodo perinatal. Si además se añade el desarrollo de unidades de cuidados intensivos con asistencia pediátrica especializada, puede llegarse a conseguir una mortalidad por IRA en el niño nula. (87)

. H I P O T E S I S

- H I P O T E S I S -

La hipoxia perinatal se reconoce actualmente como una importante causa de anomalías en la función renal del neonato tanto a término como prematuro. Esto se explica por ser su riñón, un órgano no desarrollado e inmaduro y por tanto con mayor susceptibilidad a la hipoxia. El objeto de este trabajo es la revisión de una serie de historias de recién nacidos a término y prematuros, estudiados desde el punto de vista neonatológico y nefrológico, para valorar la incidencia de alteraciones funcionales renales y la presentación de insuficiencia renal aguda, con relación a la hipoxia, y su duración.

MATERIAL Y METODOS

- MATERIAL Y METODOS -

Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1.984 y 28 de febrero de 1.986, se realizó en la Sección de Neonatología del Hospital Provincial de Madrid, un estudio clínico retrospectivo para determinar la incidencia de afectación funcional renal en el grupo de recién nacidos que presentaron hipoxia perinatal. Se diagnosticó hipoxia grave en 87 casos. Los criterios que se siguieron para el diagnóstico de hipoxia fueron:

- Diagnóstico de sufrimiento fetal.
- pH en sangre de cordón inferior a 7,20.
- Una puntuación en el test de Apgar al primer minuto inferior a 5.
- Haber requerido maniobras de reanimación profunda en el periodo neonatal inmediato.
- La existencia de sintomatología neurológica compatible con hipoxia.

Del grupo de 87 hipoxias graves, se seleccionaron aquellos casos en los que se realizaron pruebas de función renal. Este grupo constaba de 29 historias donde se estudiaron las siguientes características perinatales: edad gestacional, peso al nacimiento, complicaciones en el embarazo, modalidad de parto y puntuación del test de Apgar al primer y quinto minuto de vida. El grupo incluía recién nacidos a término y prematuros con peso adecuado a su edad gestacional, casi todas las madres tuvieron embarazos complicados y partos dificultosos, los valores del Test de Apgar eran bajos y todos necesitaron maniobras de reanimación al nacimiento.

Se revisaron las pruebas de función renal y se obser

vó en 9 de ellas una analítica normal. En las 20 restantes estos datos estaban alterados, por lo que se eligió éste grupo para proporcionar los datos del protocolo de estudio de éste trabajo, y además resultaba lo suficientemente amplio para dicho fin.

METODOS DE ESTUDIO

En base a la literatura sobre función renal en el recién nacido, se revisaron analíticas sanguíneas y de función renal de 24 horas, para determinar la existencia de alteración funcional renal.

En la analítica sanguínea, se estudiaron los siguientes valores: hematocrito, proteínas totales, urea glucosa, iones (Na, K⁺,) y gasometria (PO₂, PCO₂, CO₃H⁻, pH, EB).

En las pruebas de función renal se revisó: diuresis, BUN en sangre y orina, creatinina en sangre y orina, osmolaridad en sangre y en orina y aclaramiento de creatinina. Tomando los valores sanguíneos y urinarios de sodio, Creatinina, BUN y osmolaridad, se calcularon los siguientes índices urinarios:

O/P sodio, O/P creatinina, O/P BUN; O/P osmolaridad; FENA e IFR. La FENA y el IFR se obtuvieron por las siguientes fórmulas:

$$FENa = \frac{Cr P. Na O}{Cr O. Na P} \times 100$$

$$IFR = \frac{Na O. Cr P}{Cr O}$$

Ambos índices se tomaron para reflejar el manejo de sodio por el riñón.

Por último, se estudió y se tomaron valores de: pH densidad y sedimento urinarios.

METODOS ESTADISTICOS

Teniendo en cuenta que la muestra era pequeña (20 casos) para estudio estadístico, se comprobó inicialmente que las variables estudiadas seguían una distribución de campana (Distribución de Gauss). No todas las variables seguían esta distribución. En aquellas que seguían la distribución normal se utilizaron pruebas paramétricas (comparación de medias mediante "t de Student") En el caso de las variables que no seguían una distribución normal, se usaron pruebas no paramétricas (Test de Mann-Whitney y Test de Wilcoxon). Se intentó hacer análisis de correlación múltiple entre las variables, pero al ser la muestra pequeña el resultado no fué significativo. El análisis de diferencias estadísticas se obtuvo aplicando el contraste de hipótesis con diferencias de medias. Los resultados se expresan por su valor medio \pm la desviación estandard.

* Las operaciones estadísticas se realizaron con un ordenador personal IBM Modelo XT, con el programa de estadística Biomédica llamado "INVEST" del Profesor D. José Luis Carrasco.

- R E S U L T A D O S -

- RESULTADOS -

Durante el periodo estudiado, 29 recién nacidos (RN) cumplieron los criterios exigidos para el diagnóstico de hipoxia perinatal, además de haber sido sometidos a pruebas funcionales renales. Se excluyeron 9 historias, según las condiciones exigidas en el estudio, pues sus pruebas de función renal eran normales. El estudio se centró finalmente en 20 historias clínicas de RN hipóxicos, ingresados en UVI inmediatamente desde el paritorio y que presentaban datos indicativos de alteración funcional renal en sus analíticas correspondientes.

La edad gestacional media era de 37 semanas (Rango: 26 - 42_s). (Tabla nº: 2). Los neonatos nacidos "a término" fueron 8 y 12 eran "pretérmino". (Tabla nº: 1) Su peso natal medio fue de 2.641 Kg (Rango 1.300 - 4.200) Tabla nº 2). Todos salvo 2 eran de peso adecuado a su edad gestacional. Doce de ellos eran varones y 8 hembras. Casi todos nacieron de un parto complicado o traumático. (Tabla nº 1). Los valores obtenidos en el Test de Apgar fueron bajos ($\bar{x} = 1$, Rango: 0 - 4, al primer minuto). Todos necesitaron maniobras de resucitación al nacimiento (Tabla nº: 3).

En el examen físico realizado en el periodo neonatal inmediato se observaron algunos síntomas significativos, como impregnación meconial de piel y mucosas, cianosis generalizada, taquipnea, Tiraje e incluso apnea. Algunos presentaron sintomatología de afectación neurológica, tal como convulsiones, hipertonia e hiperexcitabilidad (Tabla nº: 3)

Se observaron edematosos 5 niños y en uno de ellos -

TABLA Nº:1

DATOS OBSTETRICOS

EDAD GESTACIONAL	PESO NATAL EN RELACION CON LA EDAD GESTACIONAL	SEXO	COMPLIC. EN EL EMBARAZO	MODALIDAD DE PARTO
Pretérmino 55 %	A P para su EG 90 %	♂ 55 % ♀ 45 %	Sufrimiento fetal 30 %	Cesárea 45% Espontáneo Vaginal 35 %
A término 45 %	E P para su EG 10 %		Patología de Cordón y placenta. 20 % Metrorragia 15 % Madre diabética 15% Embarazo gemelar 10 % Anemia 5 % Drogadicción 5 %	Forceps 10% Ventosa 10% Provocado Vaginal 5 %

TABLA Nº:2

DATOS OBSTETRICOS

		X ± D.E.	Rango
E.G.		37,1 ± 3,81	26 - 42
P.N.		2.641 ± 749	1.300 - 4.200
Test de Apgar	1'	2 ± 1	0 - 5
	5'	5 ± 3	1 - 9

(n = 20)

TABLA N^o:3DATOS CLINICOS

MEDIDAS DE RESUSCITACION AL NACIMIENTO	EXAMEN FISICO	OTRAS PATOLOGIAS ACOMPAÑANTES
CO ₂ HNa: 70 %	Cianosis Generalizada 55 %	Neumonia: 35 %
Intubación endotraqueal y ventilación mecánica: 55 %	Hipotonía: 50 % Taquipnea y Tiraje: 45 %	Enfermedad de la membrana hialina: 20 %
Aspiración de meconio de vias altas y tráquea : 35%	Impregnación - meconial: 30%	Síndrome hipertónico-Convulsivo 20 %
Aspiración de secreciones de vias altas: 30 %	Edemas: 25 Hipertonía: - 25 %	Aspiración pulmonar 20 % Hijo de madre diabética: 15 %
Lavado gástrico - 30 %	Quejido: 20%	Sepsis connatal: 10%
Cámara de Hood 10 %	Convulsiones 20 % Apnea: 10 % Hiperexcitabilidad: 10 %	Síndrome hipertónico-hiperexcitable: 10 % Shock hipovolémico: 5 % Anemia: 5 %

se palpaba un riñón grande. Uno de los neonatos sufrió shock hipovolémico.

El grupo de estudio sufrió una serie de patologías tales como Neumonía, Enfermedad de la membrana hialina y Sepsis connatal. (Tabla nº: 3)

Seguidamente a su ingreso en la unidad de cuidados intensivos, todos los niños fueron sometidos a un régimen de administración de fluidos via intravenosa. En las primeras horas de vida, algunos recibieron CO_3HNa , - junto con suero glucosado al 5 %. El manejo mediante -- fluidoterapia consistió en la administración de suero - glucosado al 5 % o 10 %, suero glucohiposalino al 5 % - y de forma variable seroalbúmina.

Se intentó mantener los niveles de iones en sus límites normales mediante la administración de Cl , K y CA^{++} . Los fluidos se administró en la cantidad necesaria, para proteger de las pérdidas por orina y las pérdidas insensibles por otras vías. La administración de líquidos - también se hizo en función del peso, el cual se controló diariamente

La alimentación por via oral se inició tan pronto como fué posible, y se administró bien por sonda nasogástrica o bien por perfusor.

Todos los niños fueron sometidos a frecuentes determinaciones gasométricas. En las gasometrias sanguíneas realizadas en las primeras 12 h. de vida, se obtuvo un valor medio de PCO_2 sanguínea de 55'98 mmHg (Rango 30'5 - 90'2); pH sanguíneo (\bar{x} = 7'142, Rango: 6'740-7'332); - CO_3H^- sanguíneo (\bar{x} = 18'37 mEq/l Rango: 11'1-26'2); EB - (\bar{x} = -012'09 \pm 006'8, Rango: -023'3 - -001'8) (Tabla nº: 4)

TABLA Nº :4

Gasometria sanguínea en las primeras 12 h. de vida.

	$\bar{X} \pm DE$	Rango
PCO ₂ mmHg	55'98 ± 18'77	30'5 - 90'2
pH	7'14 ± 0'139	6'740- 7'332
CO ₃ H ⁻ mEq/l	18'37 ± 6'04	11'1 - 26'2
EB	- 012'09 ± 006'8	- 023'3 --001'8

No se tomaron los valores de PO_2 sanguíneo para el estudio, por no ser demostrativos, ya que todos los niños recibieron oxígeno-terapia.

Para observar la evolución del estado de acidosis mixta de estos RN, se procedió a la separación de la población en dos grupos de estudio. Se observaron los valores gasométricos antes y después de las primeras 72 h. de vida.

En la estadística analítica se realizó la comparación de medias, obteniéndose resultados estadísticamente significativos. Todos los parámetros (PCO_2 , CO_3H , pH y EB) tendían a normalizarse después de las 72 h. (Tabla nº: 5)

Antes de la realización del estudio funcional renal se revisaron los siguientes valores de la analítica sanguínea/ glucosa, hematocrito, proteínas totales y urea. (Tabla nº: 6). La revisión se hizo antes y después de las primeras 72 h. de vida. Los resultados fueron estadísticamente significativos, observándose después de las primeras 72 h. una normalización del hematocrito, proteínas totales y glucosa. Esta última pasó de unos niveles ligeramente hipoglucémicos, a la normalidad. La urea sanguínea descendió a casi la mitad de su valor unicial.

Los criterios seguidos para el diagnóstico de I.R.A. se basaron en la literatura sobre la función renal neonatal, y fueron los siguientes:

- BUN sanguíneo mayor de 20 mg/dl y/o creatinina sanguínea mayor de 1 mg/dl.

Acompañándose de:

- Diuresis menor de 1 ml/kg/h. teniendo en cuenta que algunos casos no presentaron "oliguria" sino que mantuvieron una "diuresis conservada".

O bien de:

- Alteraciones en el sedimento urinario tipo hematuria, cilindruria y/o proteinuria.

TABLA Nº 5

Valores de PCO_2 , pH y CO_3H^- sanguíneo, junto con exceso de bases, antes y después de las primeras 72 h. de vida.

	≤ 72 h.		> 72 h.		P
	X ± DE	Rango	X ± DE	Rango	
PCO_2 (mmHg)	58'64± 16'44	40'40-95'70	40'98± 5'91	30'90-56'90	<0'001
p H	7'14± 0'14	6'74- 7'33	7'36± 0'05	7'24- 7'48	<0'01
CO_3H (mEq12)	16'24± 3'03	11'40-21'90	24'62± 1'19	22'40-26'60	<0'001
EB	- 9'2 ± 6'53	-23'3 -0'10	-1'63± 3'30	-15'0- 0'00	<0'01

TABLA Nº 6

Valores de glucosa, hematocrito, proteínas totales y urea sanguíneos, antes y después de las primeras 72 h. de vida

	≤ 72 h.		> 72 h.		P
	X ± DE	Rango	X ± DE	Rango	
Glucosa (gr/100ml)	0'73± 0'13	0'45-0'90	1± 0'14	0'70-1'30	< 0'001
Hematocrito (%)	59'45± 6'64	50-74	46'20±3'79	41-56	< 0'001
Pr.totales (g/ 100 ml)	4'19± 0'38	3'60-4'90	5'28±0'59	4'30-6'40	< 0'001
Urea S. (mg/100ml)	0'60± 0'18	0'32-1'02	0'36±0'13	0'17-0'65	< 0'001

Además se verificó por la extimación de la VFG mediante el aclaramiento de creatinina endógena, cuyo límite más bajo se fijó en 2-3 ml/mn (sin corregir con respecto a la superficie corporal).

Una vez comprobado que la totalidad de la población cumplieran varios o bien todos los criterios antes mencionados se procedió al estudio del FRA a través de sus parámetros más indicativos.

Aunque existían datos suficientes en la aplicación del estudio, para separar claramente dos grupos de I.R.A. -prerrenal (15 RN) y renal (5 RN), dada la dificultad que planteaba esta separación para la valoración del FRA, se ha procedido a la realización de un estudio comparativo antes y después de las primeras 72 h. de vida, en la totalidad de los 20 niños considerándolos como un sólo grupo. Se intentó comprobar una normalización después o tendencia hacia la misma, de los parámetros de estudio después de las primeras 72 h. de vida.

Tras el estudio comparativo, finalmente se aplicaron los índices urinarios para ver si los 15 neonatos con I.R.A. "prerrenal" presentaban mejor pronóstico que los 5 con I.R.A. "renal".

Estudio de diuresis, creatinina sanguínea, BUN sanguíneo y aclaramiento de creatinina .

La totalidad de los RN, salvo 5 de ellos, realizaron su primera micción en las primeras 24 h. de vida. Presentaron "oliguria" 14 y "diuresis conservada" 6. La "oliguria" se presentó en su mayoría, el primer día de vida, y en el resto de los casos el segundo día, con una media de duración de 3 días (Rango 1 - 7 días). (Tabla nº: 7).

TABLA Nº:7

Estudio de diuresis

Primera micción	75 % 1 ^{as} 24h. 25 % 48 h.	Edad al comienzo de la oliguria	78 % 1 d. 22 % 2 d.
Diuresis Conservada	30 %	Duración de la Oliguria (días)	3 ± 1 Rango: 1-7
Oliguria	70 %		

TABLA Nº:8

Diuresis en las primeras horas de vida

	X ± DE	Rango
Diuresis en las primeras horas (ml/kg/h)	0'54 ± 0'45	0'05 - 1'77
Diuresis a las 24 h. de vida (ml/kg/h)	1'53 ± 1'20	0'01 - 3'96

En la Tabla nº: **8** se observa la media de diuresis en las primeras horas de vida, con sus valores máximos y mínimos. Los valores se hallaron del conjunto de los 20 niños. Según la media de diuresis al primer día de vida, se deduce un claro aumento respecto a las primeras horas, lo cual es lógico puesto que el RN se sometió a fluidoterapia.

En la Tabla nº: **9** se observa el estudio de los casos de "oliguria", "diuresis conservada", y de diuresis tomando los 20 casos juntos. La media de diuresis en el conjunto de la población fue de 0,85 ml/kg/h antes de las 72 h. y 1,99 ml/k/h. después. La diuresis aumentó después de las primeras 72 h. de vida. ($p < 0,001$). El estudio comparativo en los casos de "oliguria" y "diuresis conservada" resultó estadísticamente significativo ($p < 0,001$ y $p = 0,005$ respectivamente). El valor medio de diuresis en los casos de "oliguria" fue menor de 1 ml/Kg/h, ($\bar{x} = 0,44$ ml/kg/h) antes de las primeras 72 h, y mayor de 1 ml/kg/h. después ($\bar{x} = 1,82$ ml/kg/h). Esto indica la desaparición de lo que antes definimos como "oliguria". En los casos de "diuresis conservada", donde la media antes de las primeras 72 h. fué 1,82 ml/kg/h, se pasó a 2,72 ml/kg/h después de las 72 h. No se observó correlación entre el valor de diuresis y la PCO_2 sanguínea, quizá por ser la muestra pequeña.

Los 20 RN tenían un valor de BUN sanguíneo mayor de 20 mg/dl antes de las 72 h. de vida. ($\bar{x} = 35,59$. rango : 22 - 71 mg/dl). El valor obtenido después de las primeras 72 h. fué 13,96 mg/dl, (rango:0,24 - 22 mg/dl).(Tabla nº: **10**). En el contraste bilateral se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$). Se observó una correlación significativa entre los niveles de BUN sanguíneo y la edad postnatal ($r = -0,75$). (Fig. nº: **8**).

TABLA N°:9

Estudio de diuresis antes y después de las primeras 72 h de vida.

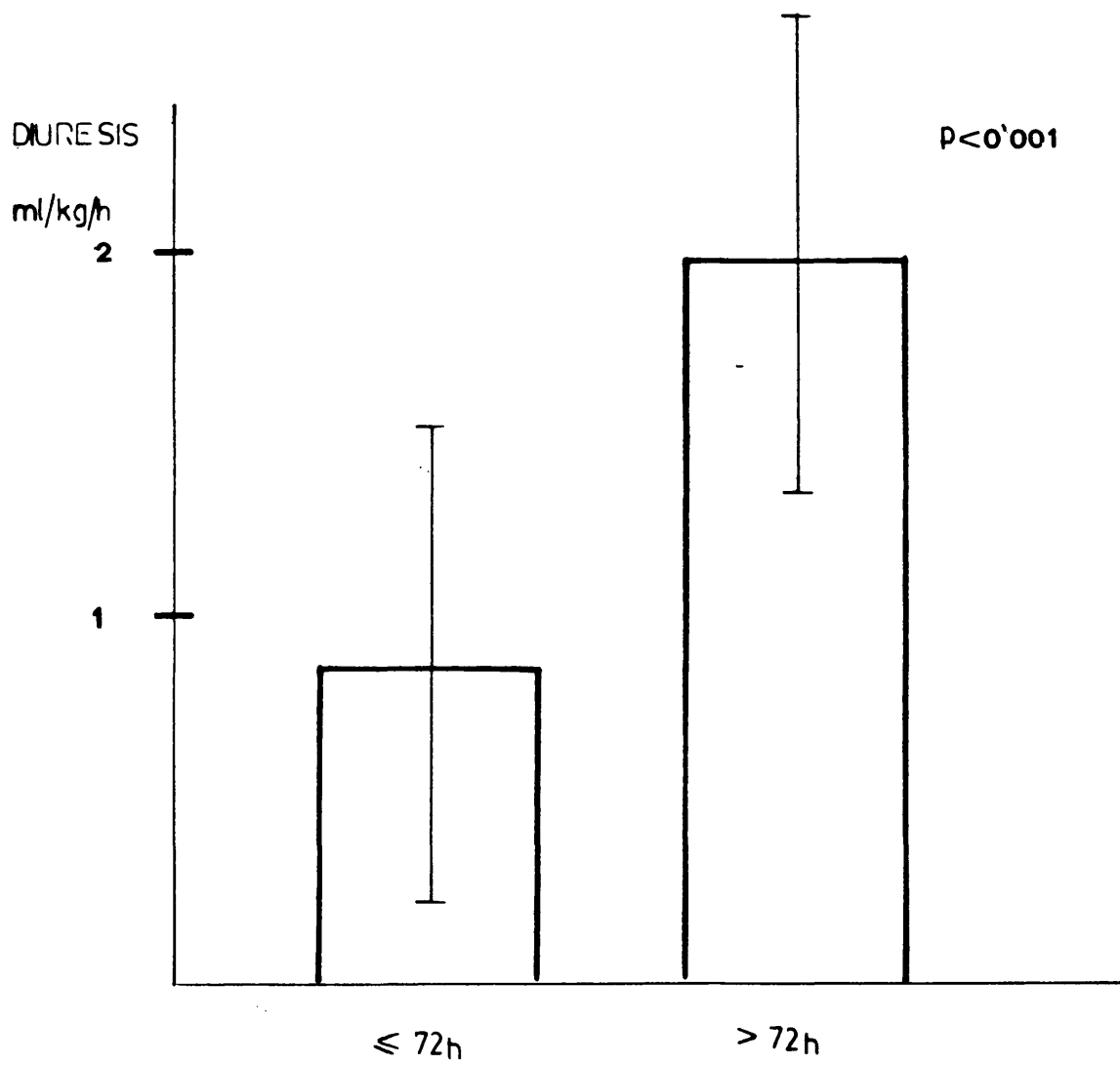
	≤ 72 h.		> 72 h.		P
	X ± DE	Rango	X ± DE	Rango	
Diuresis en "oliguria" (ml/Kg/h)	0'44 ± 0'24	0'01-0'80	1'68±0'40	1'20-2'80	< 0'001
Diuresis en "diuresis conservada" (ml/kg/h.)	1'82± 0'35	1'30-2'30	2'72±0'60	2 -3'50	< 0'05
Diuresis en total (ml/kg/h)	0'85± 0'68	0'01-2'30	1'99±0'67	1'20-3'50	< 0'001

TABLA N°:10

Valores de creatinina sanguínea, BUN sanguíneo y aclaramiento de creatinina, antes y después de las primeras 72 h. de vida.

	≤ 72 h.		> 72 h.		P
	X ± DE	Rango	X ± DE	Rango	
Cr.S(mg/dl)	1'63± 0'86	1'10-470	0'78± 0'11	0'50-0'90	< 0'01
BUN.S.(mg/dl)	35'59± 11'48	22 -71	13'96 ± 5'18	0'24 - 22	< 0'001
A.Cr. (ml/min)	0'67± 0'23	0'14-0'91	1'80± 0'71	1'09 -3'30	< 0'01

Fig. nº:1 Comparación de la media de diuresis antes y después de las primeras 72 h. de vida.



Los valores de Cr sanguínea resultaron mayores de 1 mg/dl antes de cumplirse las primeras 72 h. de vida ($\bar{x} = 1,63$ mg/dl, rango: 1,10 - 4,70 mg/dl). La comparación de medias resultó estadísticamente significativa ($p < 0,01$). (Tabla nº: **10**).

La correlación entre creatinina sanguínea y edad postnatal no resultó muy significativa ($r = -0,43$).

El aclaramiento de creatinina dió valores muy bajos en los dos periodos de tiempo. Antes de las primeras 72 h. Todos los niños presentaban unos aclaramientos inferiores a 1 ml/mn. ($\bar{x} = 0,67$ ml/mn, rango: 0,5 - 0,9 ml/mn), resultando muy disminuidos. Después de las 72 h. los valores fueron superiores a 1 ml/mn ($\bar{x} = 1,80$ ml/mn rango 1,09 - 3,30 ml/mn) (Tabla nº: **10**). Sólo 5 RN alcanzaron niveles que se consideraron como normales, en el resto los aclaramientos permanecieron un poco disminuidos, aunque se observó mejoría al respecto. Considerando los valores obtenidos antes de las 72 h. como muy disminuidos, no se correlacionaron con la edad gestacional. Se observaron valores medios de aclaramiento superiores en los niños que pesaban más de 2.500 gr. ($\bar{x} = 0,7$ ml/mn) a los correspondientes de los niños que pesaron entre 1.500 y 2.500 gr. ($\bar{x} = 0,5$), aunque esta diferencia no fué muy marcada. La comparación de medias antes y después de las primeras 72 h. de vida, resultó estadísticamente significativa. ($p < 0,01$).

La correlación entre el aclaramiento de creatinina y la edad postnatal no resultó muy significativa ($r = 0,36$)

Fig. nº:2 Comparación de las medias de creatinina sanguínea, antes y después de las primeras 72 h. de vida.

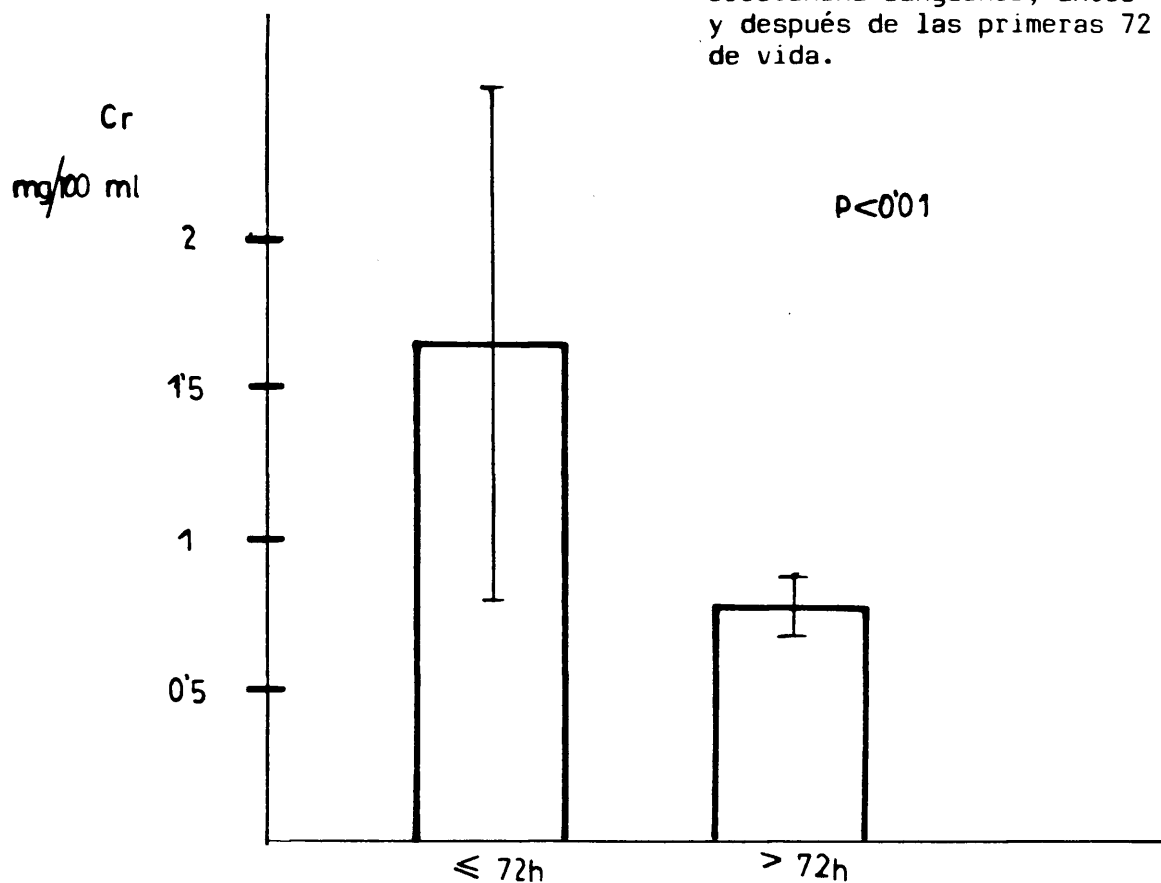


Fig. nº:3 Comparación de los valores medios de aclaramiento de creatinina antes y después de las primeras 72 h. de vida.

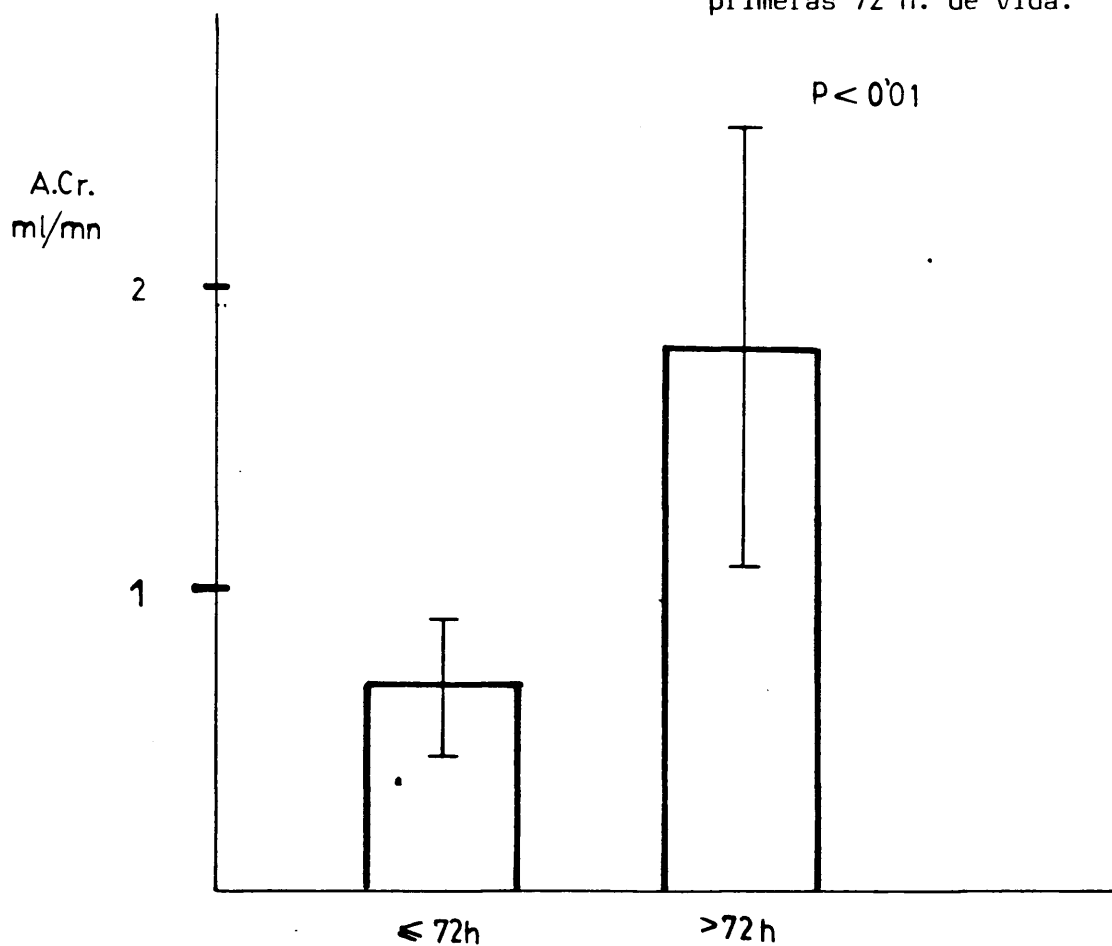


Fig. nº:4 Correlación entre el aclaramiento de creatinina sanguínea y la edad postnatal expresada en días.

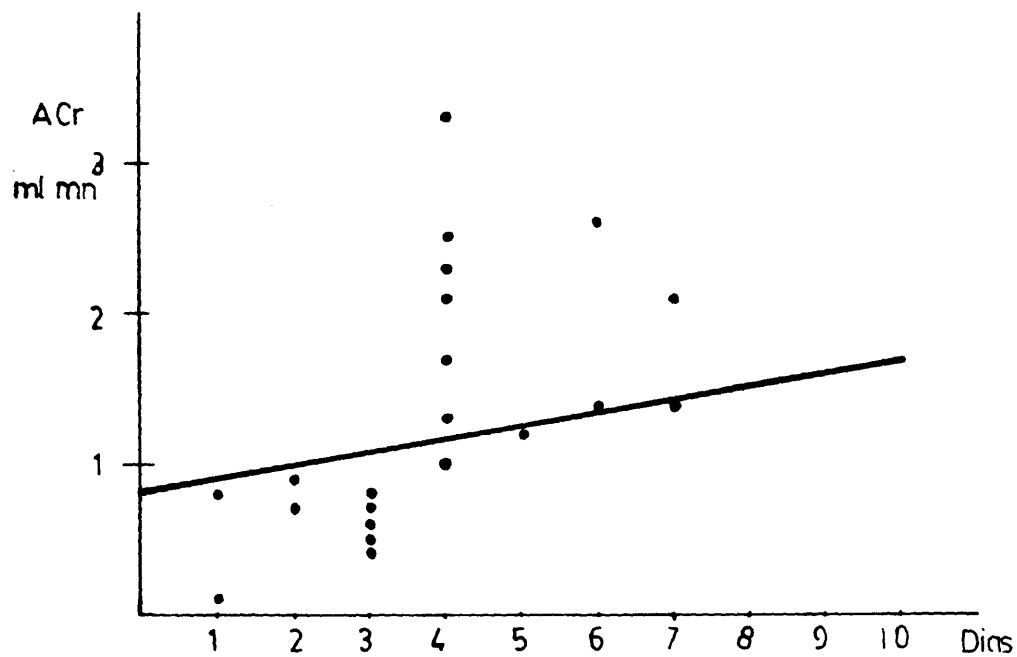


Fig. nº:5 Correlación entre la creatinina sanguínea y la edad postnatal expresada en días

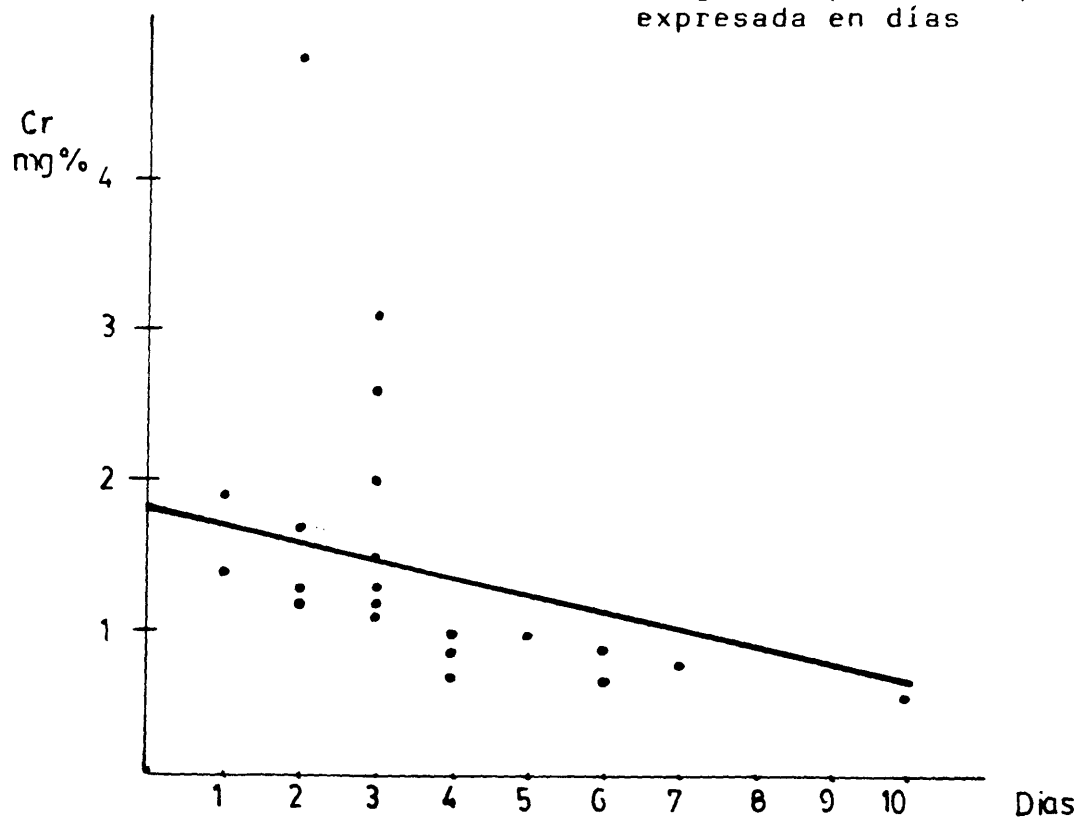


Fig. nº:6 Comparación de medias correspondientes a los valores de sodio en orina antes y después de las primeras 72 h. de vida.

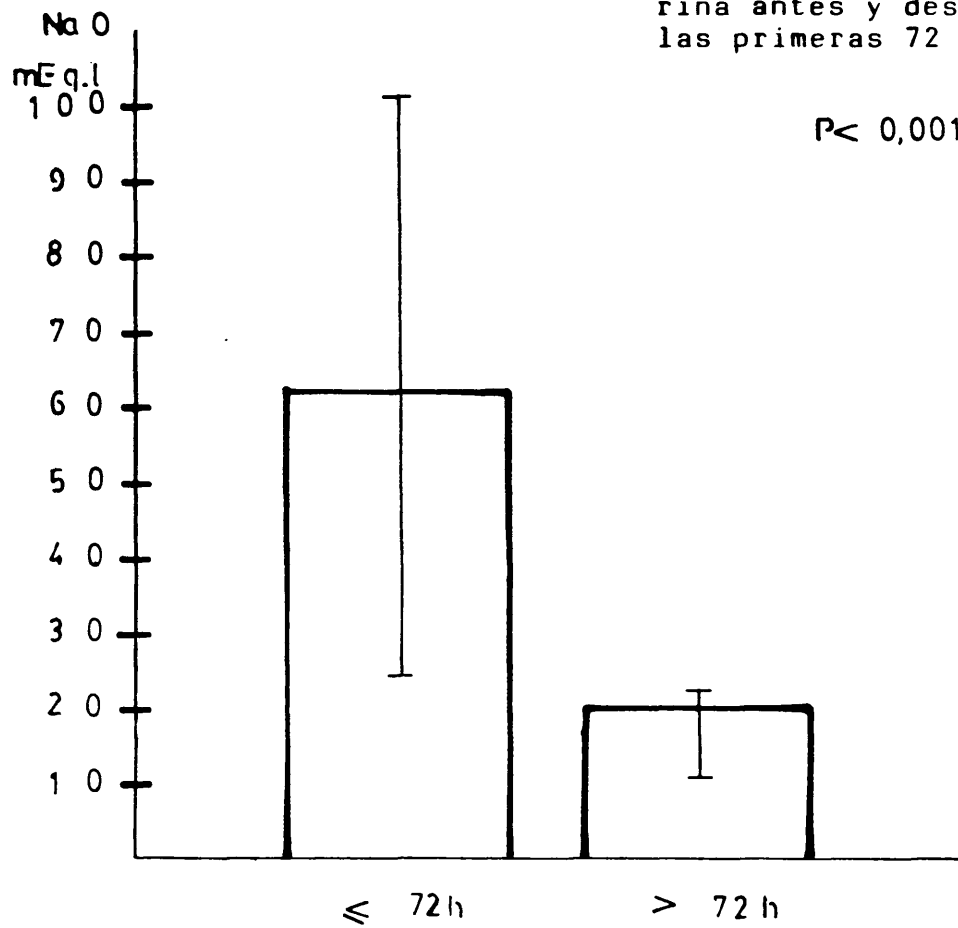


Fig. nº:7 Comparación de medias correspondientes a los valores de BUN sanguíneo antes y después de las primeras 72 h. de vida.

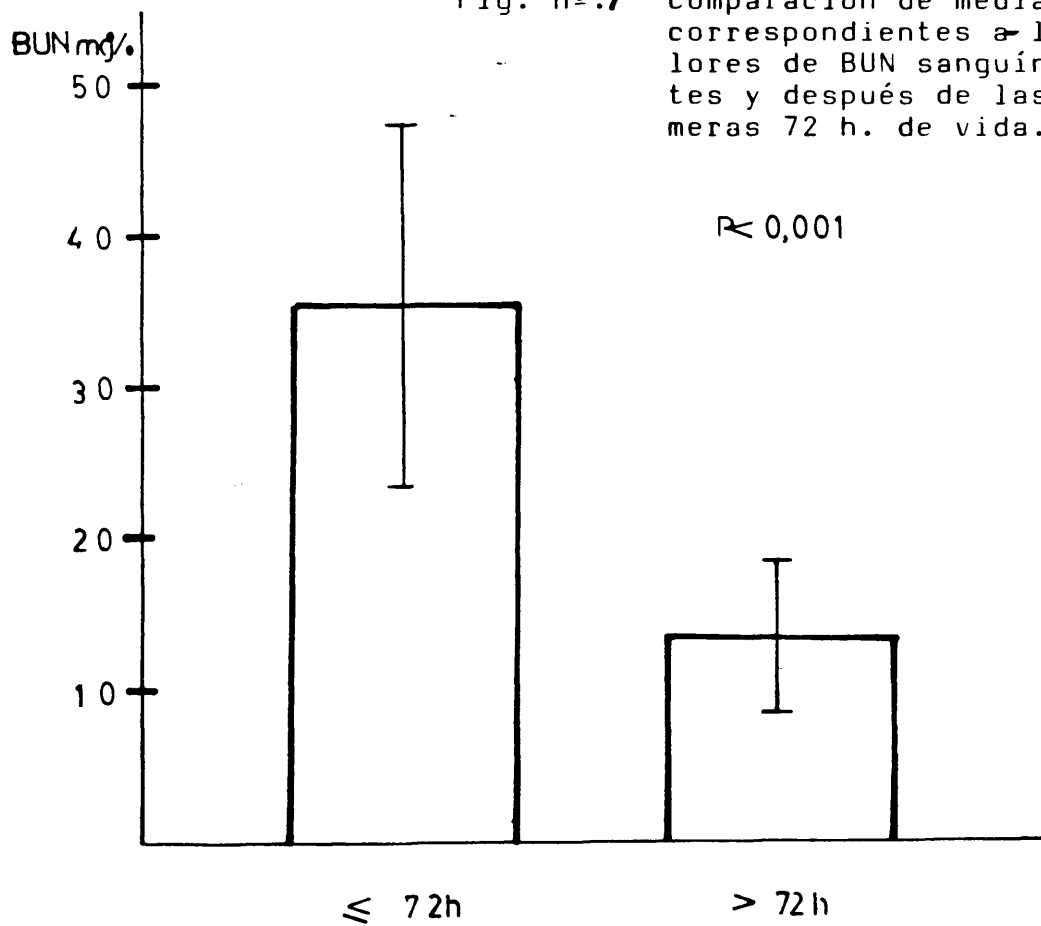


Fig. nº:8 Correlación entre el BUN sanguíneo y la edad post-natal expresada en días.

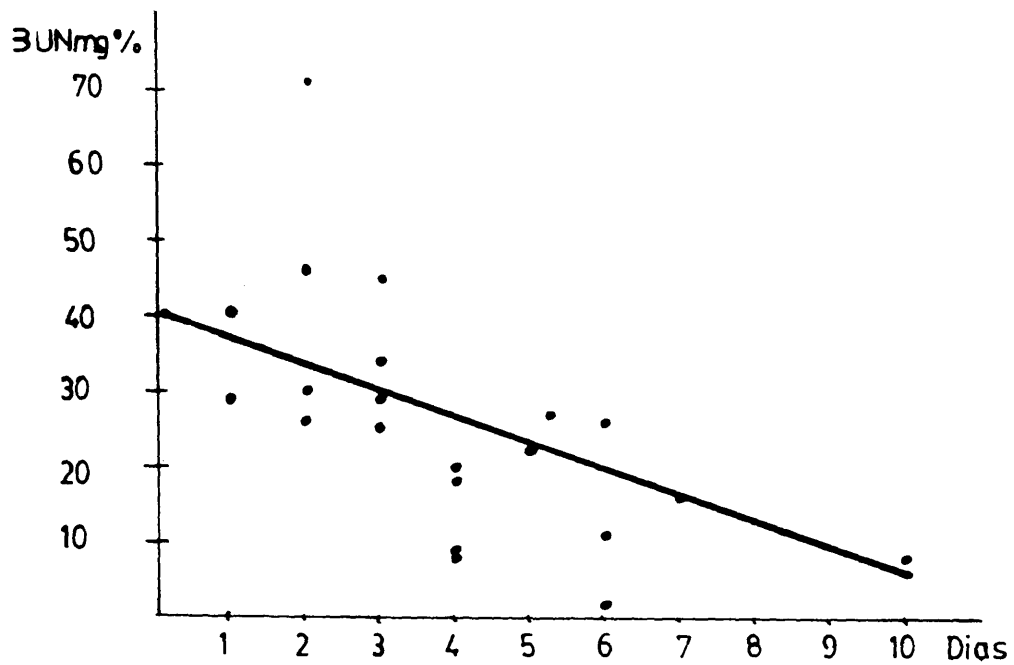
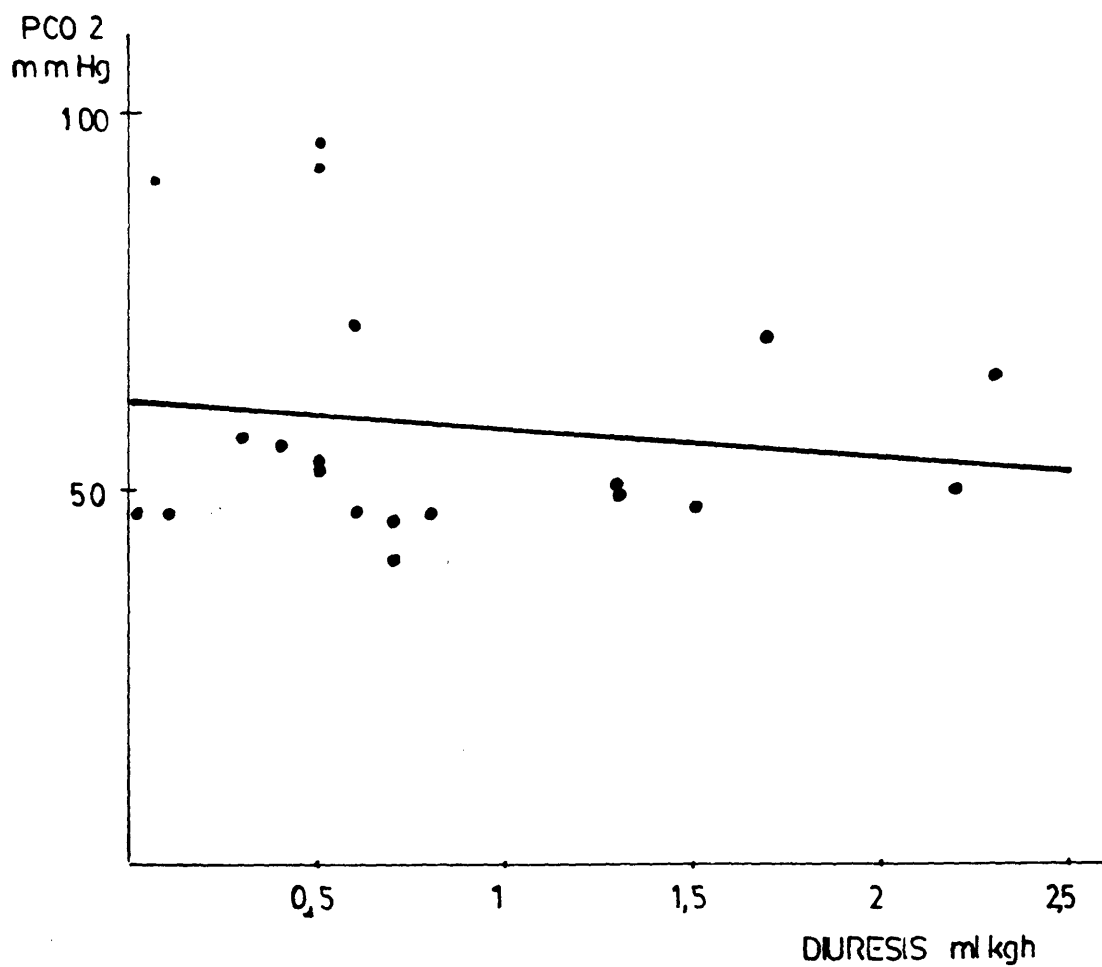


Fig. nº:9 Correlación entre la PCO_2 sanguínea y diuresis.



Estudio de Osmolaridad, Na y K, en sangre y en orina

La osmolaridad sanguínea estaba algo disminuida durante las primeras 72 h. de vida (\bar{x} = 272 m Osm/kg, rango: 266 - 278 m Osm/kg) Tabla nº: 11). Estos niveles se normalizan después de éste periodo de tiempo (\bar{x} = 290 m - Osm/kg, rango/ 282 - 302 m Osm/kg). En la comparación de medias se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. ($p < 0,001$).

El valor medio de Osmolaridad urinaria antes de las primeras 72 h. de vida (\bar{x} = 334 m Osm/kg, rango 167 - 527) es mucho mayor que después de éste periodo (\bar{x} = 159 mOsm/kg rango: 71 - 253 mOsm/kg) ($p < 0,001$).

No se observó correlación significativa entre la osmolaridad urinaria y el CO_3H^- sanguíneo antes y después de las primeras 72 h. de vida, quizá por ser la muestra pequeña (72 h., $r = -0,43$, 72 h., $r = 0,10$).

Antes de cumplirse las primeras 72 h. de vida, se detectó cierta hiponatremia (\bar{x} = 136 mEq/l, rango: 131-140 mEq/l), con respecto al periodo siguiente, donde los niveles han aumentado (\bar{x} = 143 mEq/l, rango 140-148 mEq/l ($p < 0,001$)

En orina, los valores de Na son elevados al principio (\bar{x} = 62 mEq/l, rango: 19 - 155 mEq/l) para disminuir después de las 72 h. ($p < 0,001$). No se observa correlación significativa entre el Na urinario y la edad post-natal. ($r = -0,36$)

En el primer periodo de tiempo el K sanguíneo se elevó moderadamente (\bar{x} = 4,76 mEq/l, rango: 3,6 - 7,3 mEq/l) y disminuyó después de las 72 primeras horas de vida.

TABLA N°:11

Valores de Osmolaridad, sodio y potasio, en sangre y -
orina, antes y después de las primeras 72 h. de vida.

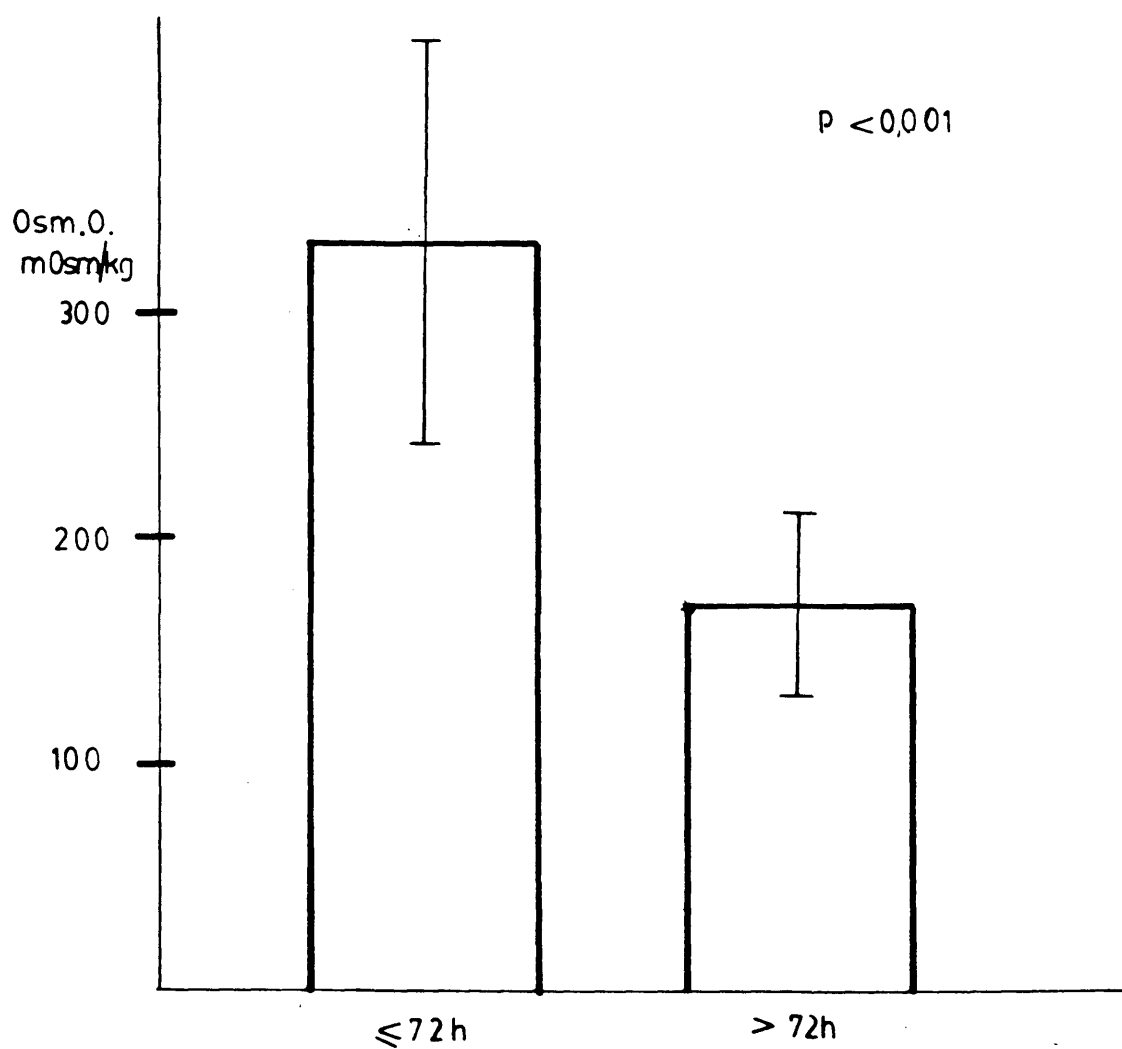
	≤ 72 h.		> 72 h.		P
	X ± DE	Rango	X ± DE	Rango	
Osm.S (mOsm/kg)	272'85 ± 3'47	266 - 278	290± 5'99	282-302	< 0'001
Osm.O. (mOsm/kg)	334'86 ± 95	167 - 527	159'36±40'96	71-253	< 0'001
Na. S (mEq/l)	136'30 ± 2'51	131 - 140	143'50±2'13	140-148	< 0'001
Na. O (mEq/l)	62'28 ± 38	19'60 -155	17'88± 6'37	7'60-29	< 0'001
K. S (mEq/l)	4'76 ±0'96	3'60 -7'30	3'62± 0'51	2'70-4'60	< 0'001
K.O. (mEq/l)	10'59 ±5'96	4'5 - 24	22'91±8'55	ñ2'30-42	< 0'001

TABLA N°:12

Valores de densidad y pH urinarios antes y después de las
primeras 72 h. de vida.

	≤ 72 h.		> 72 h.		P
	X ± DE	Rango	X ± DE	Rango	
Densidad O.	1014'44±3'53	1.010-1.022	1.007'13±0'43	1.004-1.010	< 0'00
pH O.	7'38±0'75	6-9	5'38±0'43	5 - 6'5	< 0'001

Fig. nº:10 Comparación de los valores medios de osmolaridad urinaria obtenidos antes y después de las primeras 72 h. de vida.



(\bar{x} = 3,6 mEq/l, rango: 2,7 - 4,6 mEq/l) (p 0,001).
 En orina el K pasó de un valor medio de 10,50 mEq/l
 (rango: 4,50 - 24 mEq/l) a 22,9/mEq/l (rango: 12,30 -
 40 mEq/l). (p < 0,001).

Estudio de pH y sedimento urinarios

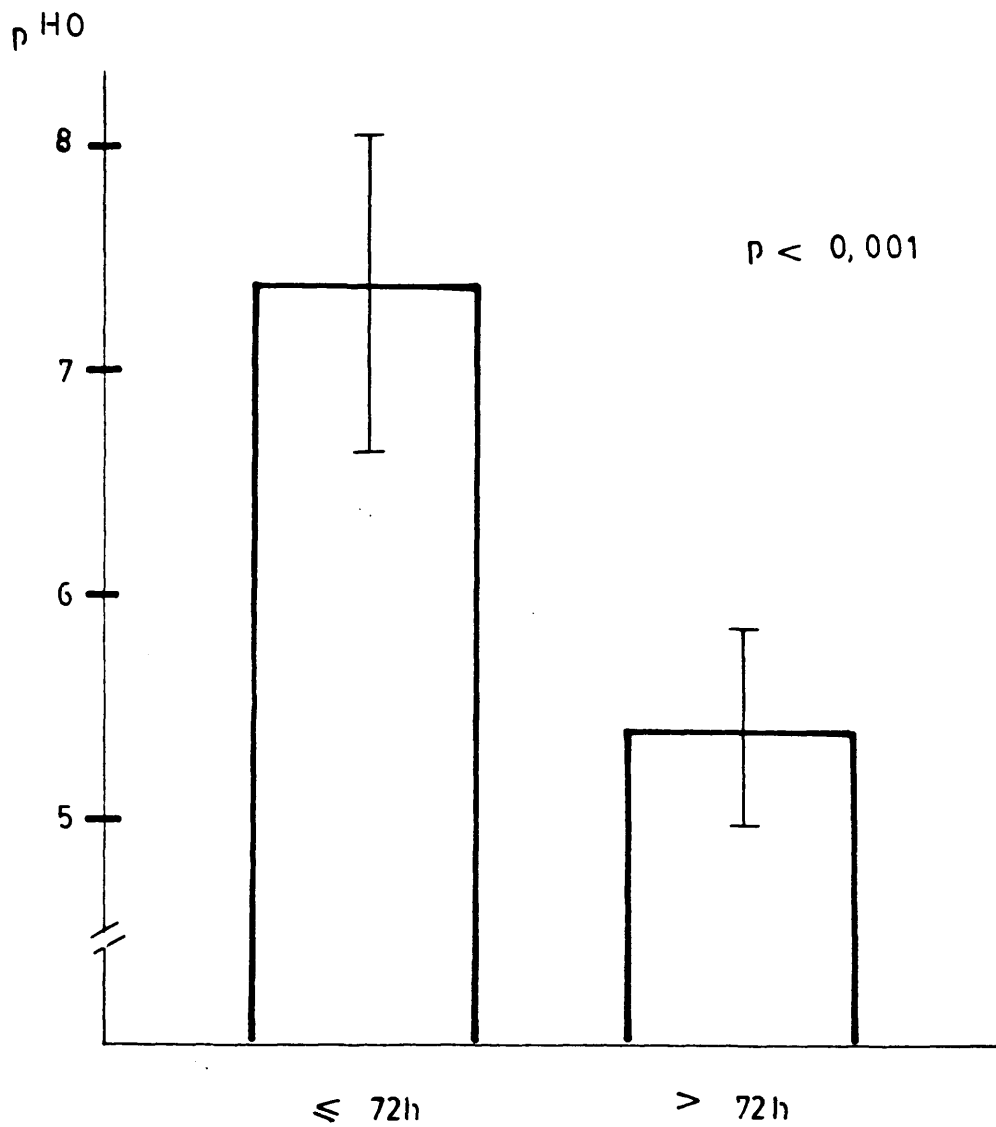
Los resultados del estudio del pH urinario son -
 indicativos de una orina levemente alcalina durante -
 las primeras 72 h. de vida (\bar{x} = 7,38, rango: 6 - 9).
 Tabla, nº: **12**). Estos valores se normalizaron más tarde
 de (\bar{x} = 5,38, rango: 5 - 6,50). (p < 0,001).

No se detectó correlación significativa entre el
 pH urinario y el Co_3H^- sanguíneo en los dos periodos -
 de tiempo del estudio. (72 h., r = 0,07; 72 h., -
 r = 0,22).

En la tabla nº: **13**, se observan los resultados del
 estudio de sedimento urinario. Se detectó:

- Hematuria microscópica. (4-5 hematies por campo
 o más). Se observó en 6 casos antes de las 72
 primeras horas de vida, y en 4 casos después de
 éste periodo de tiempo.
- Proteinuria (20 mg/dl de albúmina o más). Se ob
 servó en 9 y 7 casos, antes y después de las pri
 meras 72 h. de vida. respectivamente.
- Antes de cumplirse las primeras 72 h. de vida se
 observó cilindruria en un caso y presencia de cé
 lulas paranquimatosas, en otro

Fig. nº:11 Comparación de medias correspondientes a los valores de pH urinario antes y después de las primeras 72 h. de vida.



Estudio de índices urinarios

Los resultados encontrados en nuestro grupo de estudio con respecto a éstos índices fueron los siguientes:

(Tabla nº:14)

- Niveles de Na en orina mayores en los casos de I.R.A. "renal" o "establecida". La media en ambos grupos es estadísticamente significativa - - ($p < 0,05$) pero existen muchos valores superpuestos.
- Cociente Na O/P mayor en la I.R.A. "renal". También encontramos diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). No existe superposición de valores para datos individuales.
- Cociente BUN O/P mayor en los casos de I.R.A. "prerrenal". La diferencia es significativa entre ambas medias ($p < 0,01$), sin existir superposición de datos.
- Cociente Cr O/P mayor en I.R.A. "prerrenal". El nivel de significación es bueno ($p < 0,001$). No existe superposición.
- Cociente osmolar mayor en la I.R.A. "prerrenal" Su nivel de significación fué bueno ($p < 0,001$) sin existir superposición de datos.
- F E Na, mayor en los casos de I.R.A. "renal" - - ($p < 0,01$).
- I.F.R mayor en la I.R.A. "renal" ($< 0,001$).

TABLA N° :14

Indices urinarios en los casos de IRA "renal" y "prerrenal"

		X ± DE	Rango	P
NaO (mEq/l)	Prerrenal renal	37'51 ± 5'8 73'37 ± 8'31	19'6 - 59 46'5 - 100	< 0'05
Na O/P (mEq/l)	Prerrenal renal	0'11 ± 0'01 0'35 ± 0'39	0'10 - 0'13 0'21- 0'76	< 0' 01
BUN O/P (mg %)	Prerrenal renal	6'53 ± 3'77 1'51 ± 0'45	2'50 -15 0'85- 2'20	< 0' 01
Cr O/P (mg %)	Prerrenal renal	34'65 ± 13'27 6'62 ± 3'17	13 - 80 3'6 - 10	< 0'001
Osm. O/P (mOsm/kg)	Prerrenal renal	1'44 ± 0'21 0'65 ± 0'17	1'10- 1'80 0'40- 0'90	< 0'001
FENa (ml/m 100ml VFG)	Prerrenal renal	0'73 ± 0'40 3'25 ± 2'07	0'20-1'80 1'00-7'60	< 0'01
IFR	Prerrenal renal	1'17 ± 0'66 5'65 ± 2'83	0'30-2'60 2'50-10'90	< 0'001

Manejo

La administración de líquidos se inició en las primeras horas de vida, y aportó diariamente una variable - cantidad de glucosa y proteínas (seroalbúmina). (Tabla nº: **15**).

La cantidad de líquidos, glucosa y proteínas (seroalbúmina) se fué reduciendo progresivamente, y en un - plazo medio de 5 días ($\bar{x} = 5 \pm 1d$, rango: 2-9 días) se procedió al inicio de la alimentación oral.

En uno de los casos se administró Manitol (20 cc.- I.V.) el primer día de vida. Se detectó un incremento de su diuresis, en las horas siguientes a su administración (Fig. Nº: **12**)

En tres casos se administró Furosemida (Seguril - I.V.), el primer y segundo día de vida, en dosis variables de 1, 1,5, 1,6 y 3 mg. diarios. Se detectó un incremento de la diuresis en ambos casos, en las horas siguientes a su administración. (Fig. nº: **13**).

		<u>Dosis de Furosemida</u>
Caso nº 7	1 d.	1,6 mg. I.V.
	2 d.	1,6 mg. I.V.
Caso nº 11	1 d.	1,5 mg. I.V.
	2 d.	1,1 mg. I.V.
Caso nº 18	1 d.	3 mg. I.V.

En todos los casos del estudio, se indicó el alta de hospitalización una vez solucionada su patología aguda y previa resolución de su fracaso renal agudo. En todos - ellos la exploración funcional renal y neurológica al al ta fué completamente normal.

Fig. nº:12 Respuesta en uno de los casos a la inyección de Manitol el primer día de vida.

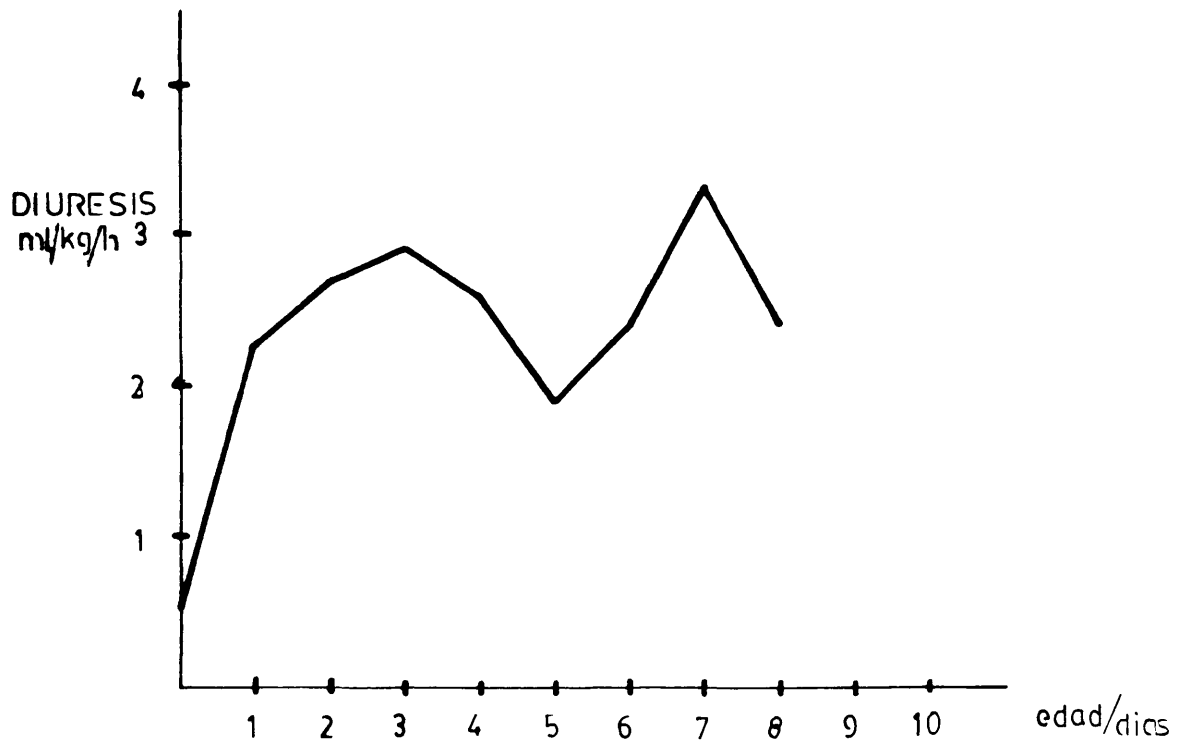


Fig. nº:13 Respuesta en 3 de los casos a la inyección de Furosemida.

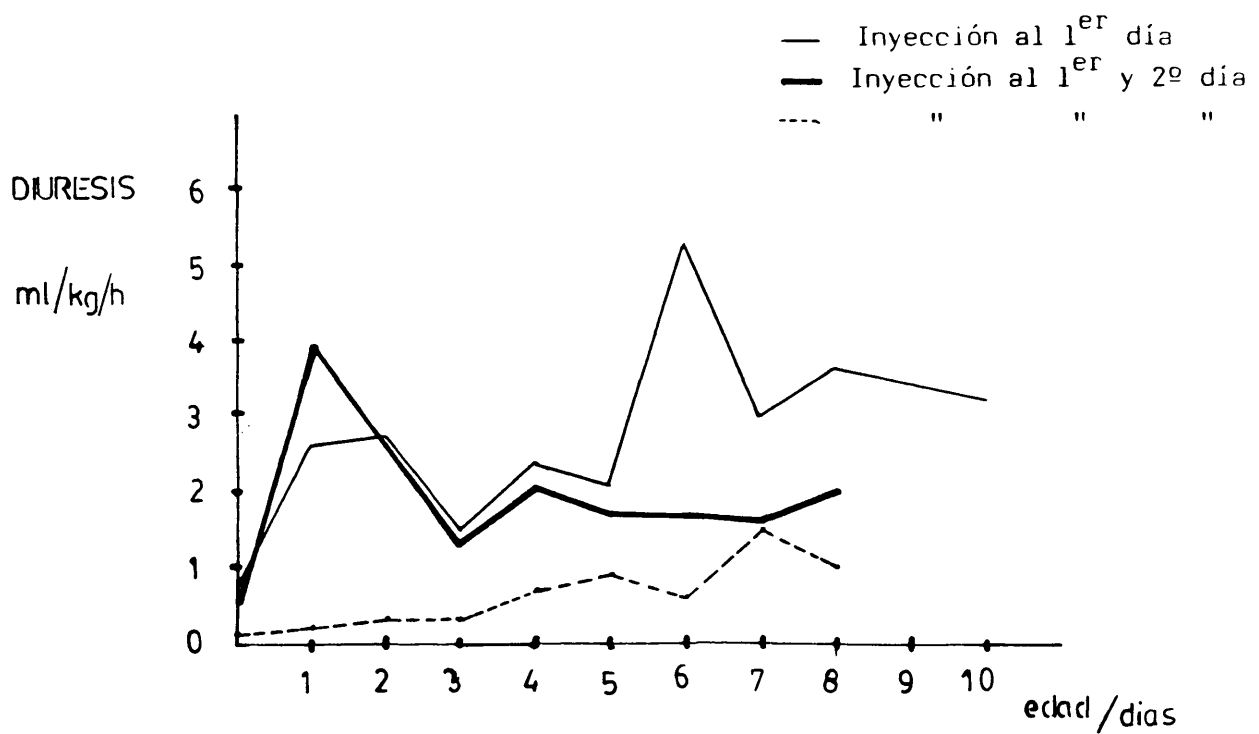
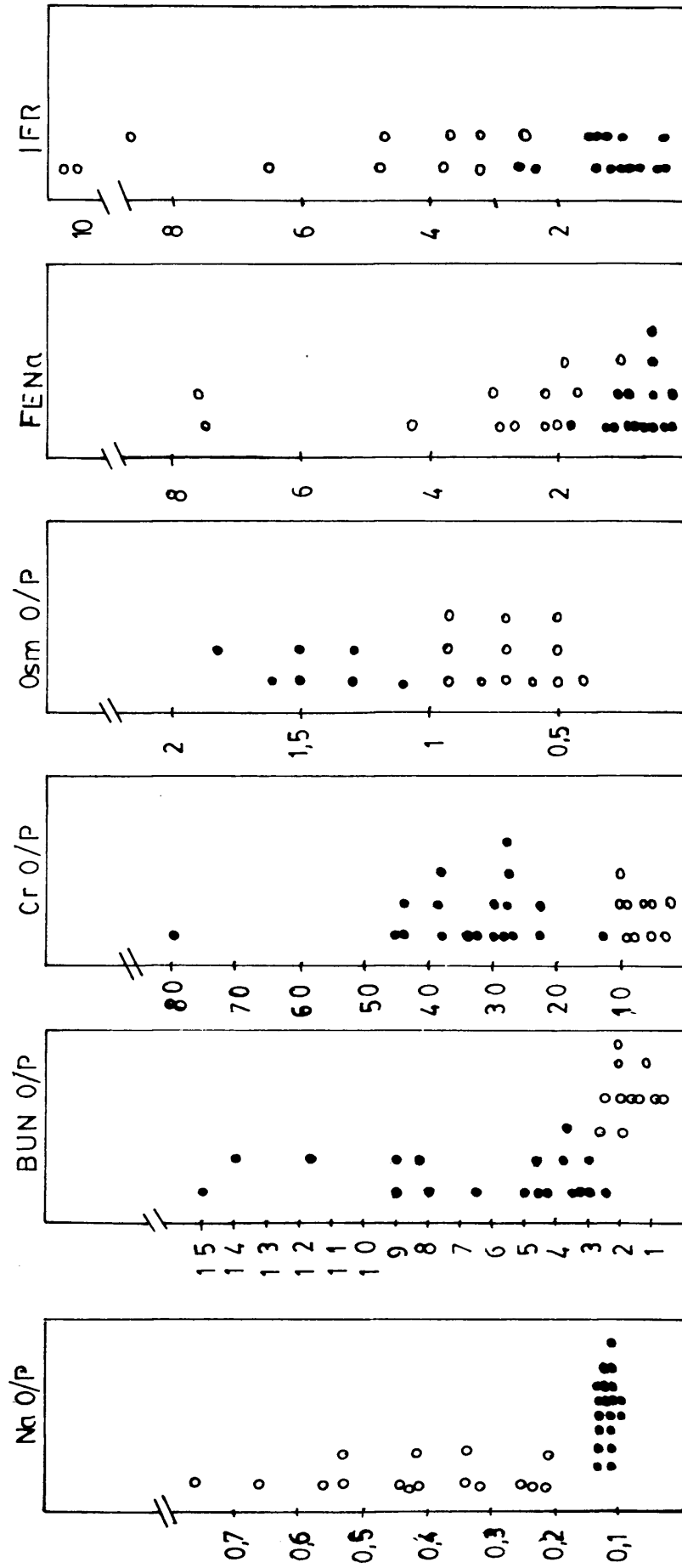


TABLA Nº:15

Fluidoterapia administrada antes y después de las primeras 72 h. de vida.

	≤ 72 h.		> 72 h.		
	X ± DE	Rango	X ± DE	Rango	P
Líquidos (cc/kg/d)	73'45 ± 17'05	40 - 100	55'65 ± 12'24	34 - 76	< 0'001
Glucosa (gr/Kg/d)	5'25 ± 1'37	2 - 8	3'74 ± 1'07	2 - 6	< 0'001
Proteínas (gr/Kg/d)	1'50 ± 0'47	0'6 - 2	0'97 ± 0'40	0'4 - 2	< 0'001



● IRA "prerenal"
 ○ IRA "renal"

Fig. nº:14

Indices urinarios, en los casos de IRA "renal" y "prerenal"

- D I S C U S I O N -

- D I S C U S I O N -

No se ha sabido hasta muy recientemente que el riñón en desarrollo era mucho más susceptible a la hipoxia que el riñón maduro (26,78)

La hipoxia perinatal se reconoce actualmente como una importante causa de fallo renal en recién nacidos (RN) (78). Esta es una seria aunque no muy frecuente complicación. (66)

El recién nacido presenta una función renal disminuida, cuando se la compara con la de niños o adultos, y dicha función está aún más disminuida en el recién nacido pretérmino.

El riñón del neonato se adapta bien a las necesidades de un niño normal, pero su capacidad de mantener la homeostasis es limitada bajo condiciones patológicas (43) y una de ellas sería el "stress" de la hipoxia.

La especial distribución del flujo en el riñón neonatal, hace de éste un órgano más susceptible a la hipoxia y a desarrollar un fallo renal severo. (4)

El deterioro de la función renal tras la hipoxia fué sugerido por varios autores ante la observación de edema, oliguria y defectos de la acidificación renal (49,98). Tras un episodio hipóxico, pueden presentarse una serie de anomalías de la función renal tales como disminución del volúmen urinario y de la VFG, alteración en los mecanismos de regulación ácido-base y en la función tubular, que nos llevan a pensar en un FRA. Este fué el motivo de la realización de nuestro estudio.

Los 20 niños de este trabajo tenían una serie de factores en común; todos nacieron de partos difíciles, tuvieron una elevada incidencia de meconio en líquido amniótico, necesitaron maniobras de resucitación al nacimiento, su test de Apgar al primer minuto fué realmente bajo, al igual que a los 5 minutos, lo cual indica una menor respuesta a las maniobras de reanimación. Todo indica un grado de severidad de la hipoxia perinatal.

Esto parece indicar que el episodio inicial de shock y anoxia renal, sería el responsable del desencadenamiento del fallo renal observado durante los primeros días de vida. Son muchos los autores que previamente a nuestro estudio, citan la hipoxia neonatal como causa de afectación renal intensa. (**26 , 49, 62 , 66 , 78 , 87 , 98**).

Estamos de acuerdo con estos autores en que la hipoxia es uno de los principales factores desencadenantes del FRA. La situación de deterioro de la función renal observada en nuestro grupo de estudio se atribuyó a la situación de hipoxia sufrida. Así, los datos perinatales anteriores podrían considerarse como factores de riesgo de padecer I.R.A.

De los 89 casos que padecieron una situación de hipoxia grave, un 22 % realizó una situación de I.R.A. Esta incidencia nos hace pensar que el riñón, junto con el sistema nervioso central, constituyen probablemente los órganos con mayor expresividad clínica en la hipoxia neonatal. Junto a las alteraciones funcionales renales estos recién nacidos mostraron sintomatología de afectación neurológica en los primeros días de vida. Estas complicaciones neurológicas del neonato con IRA adquieren gran importancia por la vulnerabilidad de su SNC ante la hipoxia, desequilibrios electrolíticos y alteracion

nes a largo plazo. (87)

Los RN de nuestro estudio fueron comparados previamente con otro grupo de similar edad gestacional y peso corporal. Al final se estudiaron sólo 20 historias sugestivas de FRA. Los datos perinatales eran muy similares a los observados en otros trabajos (4 .26), así como las patologías acompañantes tales como edemas (26), agrandamiento renal (26), neumonía (4) spsis (4 .87) y enfermedad de la membrana hialina (4).

Los recién nacidos de nuestro estudio presentaban importantes patologías, lo cual nos sugiere que el FRA debido a la hipoxia puede desarrollarse en RN enfermos, y se pase por alto numerosas veces, reconociéndose únicamente en el exámen postmortem. (4) Estamos de acuerdo con Dauber (4) al reconocer que ésta posibilidad - debería tenerse en cuenta en todo recién nacido hipóxico y/o hipovolémico. Así podría realizarse un diagnóstico precoz, importantísimo en el FRA. (4 .26 .87), porque así, contribuiría a la disminución de la mortalidad, permitiendo adoptar medidas terapéuticas que eviten o traten precoz las complicaciones condicionantes - del pronóstico (87)

Sería importantísimo tener en cuenta el desarrollo de una spsis, pues se considera como el principal agravante de la enfermedad, así como inductor del fracaso renal (87), estando presente en el 10 % de nuestros casos.

Según los datos del historial clínico, las 20 historias se podrían separar en 2 grupos de IRA :

prerenal 75 %

renal o establecida 25 %

pero dadas las dificultades que decha separación planteaba, observando la afortunada evolución de los casos de IRA "renal" y por tratarse de un trabajo retrospectivo, se analizaron los diferentes parámetros de nuestro interés, tomando la población como un sólo campo. Se realizó además, un estudio comparativo de las pruebas funcionales renales, antes y después de las primeras 72 h. de vida, para observar la evolución de estos parámetros.

En la actualidad y gracias en la mayoría de los casos a la experimentación animal, se conocen los cambios fisiológicos que el feto pone en marcha ante una situación de asfixia. Los hechos patogénicos claves en la presentación de la IRA serían los siguientes:

- Vasoconstricción renal (**5 .41.46.47.50.80**)
- Hipoperfusión renal (**41.43.44.46.47.49.50.80**)
- ↓ de la VFG (**5.43.44.46.47.50.54.78.98**)
- ↓ del volúmen urinario (**43.44.46.47.50.78.80.82**)
- Alteración de la excreción de electrolitos (**6.46.47.50.78**)
- Alteración en el metabolismo acuoso (**5.41.44.46.47.50.78.80**)
- Alteración en la función tubular (**35.44.70.78**)
- Alteración en la regulación ácido-base (**43.44.78.98**)

Para la comprensión de estos mecanismos es necesario el conocimiento del papel jugado por la AVP y el SRA en la fisiopatología de la asfíxia perinatal y en la patología de la IRA.

Estamos de acuerdo en que ésta fisiopatología es difícil de definir y que son muchos los factores que se ven envueltos (49)

Guignard y Torrado (49) consideran que es posible que algunos factores yatrogénicos contribuyan a la oliguria en el SDR, como ventilación con presión positiva (43.45.49), Diazepám (43.49), indometazina (43) y tolazolina (43).

Nosotros no hemos realizado correlación entre la severidad de la asfixia y el tipo de IRA desarrollado, puesto que no hemos diferenciado ambos grupos. Lo que sí observamos es un similar grado de hipoxia para los que desarrollaron IRA y los que no lo hicieron.

Los criterios preliminares para el diagnóstico de IRA, fueron la oliguria y la uremia, los cuales fueron usados en otros trabajos (4.66.69.73). Se tuvo en cuenta la posibilidad de una "diuresis conservada" en el FRA, de acuerdo con otros autores. (69)

Torrado y Guignard (98), hallaron una disminución de la diuresis en situaciones de hipoxemia aguda, sugiriendo una relación entre la $Pa O_2$ y la diuresis, en función de la severidad de la enfermedad pulmonar. Guignard (44.49) se inclina por una disminución de la VFG como causa de la disminución del volúmen urinario. Esto se confirma por otros autores, por la ausencia de lesiones necróticas en estos casos. (98)

En el estudio de la hipoxemia y su acción sobre la VFG, también fué realizado por Robillard (80) y Alward (2), que contrariamente a los anteriores trabajos no encontraron cambios significativos del Flujo urinario

durante una situación de hipoxemia. Quizá estas diferencias en los resultados obedecieron a diferencias - en la severidad de la hipoxemia en los casos estudiados o a diferencias en los métodos usados para comprobar la función renal.

Fawer (33) demuestra un incremento de la VFG desde la 28 s de la gestación a la 35 s. Al nacimiento, la VFG se aproxima a $17 \text{ ml/mn/ } 1,73 \text{ m}^2$ en neonatos a término, siendo menor en pretérminos. (45) Su valor se doblará en las primeras semanas de vida. (48)

Para averiguar la VFG se han usado diferentes métodos, citados por varios autores. (8. 34. 45. 84). Está claro que las técnicas aplicadas al adulto para medir la función renal no se pueden aplicar directamente al recién nacido sin modificaciones, y los resultados así obtenidos deben ser estrechamente analizados (45)

La VFG es baja en el RN (36). Para Guignard (45) una disminución de la VFG en el RN sano a término, no es muy importante y las consecuencias son prácticamente nulas, pero no es el caso del RN enfermo o del RN prematuro.

Nosotros estamos de acuerdo en la disminución de la VFG durante la hipoxia, y que esto explique una disminución de la diuresis. (43.44.98)

Consideramos como factor indicativo más importante del FRA, a la oliguria de acuerdo con otros trabajos. (26) El criterio seguido para considerar oliguria fué una diuresis menor de 1 ml/kg/h . (7. 16. 63. 64. 69. 85. 86). Su duración media fué de 3 días coincidiendo con los trabajos de Dauber (26), e igualmente la oliguria comenzó en la mayoría, el primer día de vida. Los casos de "diuresis conservada" no presentaron valores elevados de

diuresis, manteniéndose en 1,82 ml/kg/h.

Contrariamente a nuestros resultados, en otros trabajos la hipoxia y la acidosis se seguían de un aumento del flujo urinario. (2) Quizá obedeciera a un aumento de la presión sistémica en este periodo de tiempo.

La respuesta de todo el grupo a la administración de líquidos fué positiva, aumentando en todos ellos los niveles de diuresis después de las primeras 72 h. de vida. En uno de los casos, cuyos datos analíticos eran compatibles con IRA "prerrenal", se administró Manitol el primer día de vida, obteniéndose una respuesta positiva, coincidiendo con los resultados obtenidos por otros autores (41.49) en casos similares. El Manitol es por tanto, un buen método de diagnóstico diferencial de IRA "renal" y "prerrenal" (41.63.64.68), pero se debe administrar previa confirmación de ausencia de insuficiencia cardiaca congestiva (69).

Se administró furosemida en 3 casos, 2 de ellos compatibles con IRA "prerrenal" y 1 "renal". La diuresis aumentó en los 3 casos. La respuesta negativa se considera típica de IRA "renal" (3.63.64). Contrariamente Gordillo (41) opina que los diuréticos del asa son capaces de aumentar el flujo urinario en casos de IRA "renal" al igual que en la oliguria "prerrenal".

En nuestro trabajo no hemos buscado correlación entre la presión arterial de oxígeno y la diuresis, como otros autores (43.44.98), pues no se estudió el valor de PO_2 sanguíneo. No se observó correlación entre la PCO_2 y la diuresis, quizá por ser la muestra pequeña. Observamos una progresiva mejoría del estado acidótico inicial del RN y también una elevación de la diuresis después de las primeras 72 h. de vida. Igualmente a lo observado por otros autores, donde el mejorar el cuadro

respiratorio, mejoraba la función renal. (42)

Consideramos también la elevación de la creatinina y el BUN plasmáticos. Si la placenta es eficiente como riñón, los electrolitos del plasma y el BUN, han de ser normales al nacimiento. Luego, como afirma - Dauber (26), es lógico pensar que sean anormales si - el episodio hipóxico precedente al parto fué prolongado.

Los niveles de creatinina y BUN sanguíneos fueron elevados en las primeras 72 h. de vida coincidiendo con otros trabajos. (26.73)

La creatinina está elevada en el RN pues refleja - la concentración de creatinina materna. (3.44.45.51.69) Disminuye rápidamente desde estos valores elevados, lo - cual hace difícil su valoración durante la primera semana de vida. (45) Nosotros encontramos valores más bajos, después de las primeras 72 h. de vida, aunque su - media, siguió siendo elevada para ser un RN ($\bar{x} = 0,78$ mg % rango: 0,5 - 0,9), tomando como normal ($\bar{x} = 0,4 \pm 0,002$ mg %). No encontramos correlación significativa entre la creatinina y la edad postnatal.

Si la ingesta proteica es elevada, el BUN aumenta (16.17). Los valores obtenidos en las primeras - 72 h. de vida eran elevados y todos los RN estaban sometidos a dieta. Estos niveles son, por tanto, valorables. Después de las 72 h. estos valores disminuyeron, alcanzando niveles compatibles con la normalidad, al - igual que lo observado por Guignard y Torrado (49). Observamos una correlación significativa entre el BUN plasmático y la edad postnatal.

El manejo de creatinina por el riñón inmaduro no es igual al del riñón adulto, por lo que la interpretación de los aclaramientos de creatinina observados durante el

periodo neonatal, han de ser cuidadosamente interpretados. (**45**) Según la opinión de varios autores el aclaramiento de creatinina es válido para medir la VFG en recién nacidos. (**40.84**). El descenso en el aclaramiento de creatinina que se verifica en el SDR es indicativo de una disminución en la VFG (**90**). Es difícil establecer el límite inferior del aclaramiento de creatinina, para considerar éste como normal, debido a la influencia de la edad gestacional y edad postnatal sobre la función glomerular y el momento en el que se hacen las mediciones. (**73**) Según Norman y Asadi (**73**) la mayoría de los RN normales tienen valores mayores - de 1,2 ml/mn después del primer día de vida.

En nuestro trabajo al igual que refieren los autores antes citados (**73**), no se pudo correlacionar el aclaramiento de creatinina con la edad gestacional, al obtenerse valores realmente bajos antes de las primeras 72 h. de vida. Quizá no se pueda establecer la diferencia al comienzo de la IRA, pues esta ensombrece las usuales diferencias encontradas en niños sanos.

La correlación con la edad postnatal no fué muy significativa.

En nuestro trabajo por ser retrospectivo y no constar en las historias, no obtuvimos valores de aclaramientos de inulina y PAH, como Guignard y Torrado (**43.49**) Ellos hallaron correlación entre el aclaramiento de inulina, como reflejo de la VFG, y la edad postnatal en RN normales, siendo también significativo en casos de SDR. Al desaparecer el SDR, observaron una mejoría en los aclaramientos de inulina, y PAH.

Coincidiendo con otros autores (**73**) los valores de aclaramiento de creatinina eran mayores en niños con peso natal superior a 2.500 gr.

Nuestros valores de aclaramiento mejoraron transcurridas las primeras 72 h. de vida, y considerando éstos como reflejo de la VFG, coincidimos en la opinión de Guignard y Torrado (**49**), sobre el aumento de la VFG al desaparecer el SDR.

Weismann (**99**) afirma la existencia de un aumento de la excreción de Na en la hipoxia. Además existe cierta hiponatremia. (**78**) En nuestro trabajo los niveles de Na disminuyeron en plasma y aumentaron en orina durante las primeras 72 h. de vida, confirmando los resultados anteriores. Los valores de Na en sangre, obtenidos en las primeras 72 h. de vida eran muy similares a los de otros trabajos. (**26**)

Dauber (**26**) halló concentraciones de K^+ elevadas en RN hipóxicos. Más tarde lo confirman Medani (**69**) y Col. Nosotros hemos obtenido los mismos resultados, con un K^+ plasmático elevado durante las primeras 72 h. de vida. Contrariamente a Engle y Arant (**31**) que hallaron un balance negativo de K^+ durante los primeros días de vida en RN pretermino con SDR.

En nuestro trabajo retrospectivo, no hemos estudiado, dada la dificultad del caso, los valores de algunas iones como Calcio, fósforo y magnesio séricos. Según otros trabajos en el FRA, tanto el fósforo como el magnesio sérico se elevan (**69**) y el calcio sanguíneo disminuye. (**26, 69**)

La capacidad de dilución (**53**) y concentración (**89**) de la orina están disminuidas en el RN. Por esto, es lógico pensar que los RN hipóxicos presenten un trastorno en la capacidad de diluir (**44**) y concentrar (**94**) la orina. Esto se acentúa más en los casos de IRA "renal" donde una afectación parenquimatosa, aunque mínima, disminuye más, la ya limitada capacidad de concentración (**87**). Aunque en comparación con los valores del adulto la osmolaridad

urinaria era baja, obtuvimos unos valores aumentados en las primeras 72 h. de vida, de acuerdo con los trabajos de Weismann (**99**). Posiblemente debido a una mayor reabsorción de agua y disminución del aclaramiento de agua libre. Esto nos hace pensar en el importante papel jugado por el AVP en la hipoxia. (**5.32.78**)

En RN con SDR grave, se altera la capacidad de acidificación renal y se deprime el manejo del bicarbonato (**43. 49. 98**). En estos trabajos, los RN excretaban una orina alcalina en presencia de acidosis metabólica severa, con niveles elevados de PCO_2 . Esto es lo contrario a lo que normalmente ocurre, pues al aumentar la PCO_2 aumenta la reabsorción renal de bicarbonato. (**98**)

Nosotros encontramos bajos niveles de Co_3H^- sanguíneo en las primeras 72 h. de vida. De acuerdo con la opinión de otros autores, que consideran este descenso como común. (**26. 98**). Los niveles de Co_3H^- mejoraron después de las primeras 72 h. de vida. Nosotros también observamos unas orinas ligeramente alcalinas en las primeras 72 h. de vida. Estos RN se encontraban también en una situación de acidosis metabólica y respiratoria. La regulación ácido-base estaba alterada, observándose un pH y Co_3H^- sanguíneos disminuidos junto con un pH urinario alcalino.

No observamos correlación significativa entre el pH urinario y el Co_3H^- sanguíneo durante las primeras 72 h. de vida, al igual que ocurre en el SDR severo. (**98**)

Al mejorar la acidosis, el pH urinario alcanzó valores normales, como ocurre en el SDR ligero (**98**), donde para bajos niveles de Co_3H^- sanguíneo se dan también bajos niveles de pH urinario.

En las situaciones de hipoxia se puede producir - daño tubular y dar como resultado una situación de protei-
nuria en el curso del FRA (**70**). Hay que tener en -
cuenta que en los primeros días de vida, puede presen-
tarse una proteinuria transitoria benigna. Nosotros -
la hemos considerado positiva con valores mayores de -
20 mg/dl, contrariamente a Hollerman (**51**) que la consi-
dera a partir de 30 mg/dl. En nuestro estudio hemos de-
tectado proteinuria, coincidiendo con la opinión de -
otros autores (**3.26**) que afirman la existencia de pro-
teinuria tubular en el FRA causando por hipoxia.

La hematuria es patológica (**51**) y más caracterís-
tica de la IRA "renal" (**3**). Nosotros la hemos obser-
vado en algunos casos de IRA "prerenal", confirmando así
que, también puede ocurrir en situaciones de shock moti-
vados por hipoxia. (**26**)

La presencia de células y cilindros en orina, está
fuertemente relacionada con el "distress perinatal" y la
"hipoxia renal". (**51.67**). Son la marca de la injuria -
tubular por la hipoxia. (**26**) Nosotros hemos encontrado
células parenquimatosas y cilindros hialino-granulosos,
en el sedimento de casos IRA calificados de "prerenal"
y "renal". Dauber (**26**) halló este trastorno en un só-
lo caso de su estudio.

En nuestro trabajo revisamos otros datos de la ana-
lítica tales como glucosa, urea y proteínas totales y he-
matocrito sanguíneos. Coincidimos con Guignard y Torra-
do (**49**) en los valores de hematocrito y urea, obtenidos
de sus trabajos en RN con SDR, siendo estos muy simila-
res.

Los índices urinarios son parámetros no agresivos,
rápidos, ayudan al diagnóstico diferencial, y nos ayudan
a valorar la evolución de la IRA "prerenal" (**63.64**).
Nosotros hemos utilizado estos índices para separar cla-

ramente los casos de IRA "renal" y "prerrenal" según - sospechábamos por datos analíticos.

El diagnóstico de FRA en el neonato y su diagnóstico diferencial es a menudo difícil y frecuentemente retrasado. (**68**) Varios índices como: Na O; Na O/P; BUN O/P; Cr O/P; Osm O/P, FENa e IFR, han sido citados como útiles para el diagnóstico diferencial (**3.19.41 63.64.66.68.69.97**). Son los índices que nosotros hemos usado. Su valoración se hizo de acuerdo con la literatura y a partir de los datos de las pruebas funcionales renales. Contrariamente, Norman y Asadi (**73**), no utilizaron estos índices para realizar el diagnóstico diferencial. Este diagnóstico lo realizaron en - base a la eficacia de la administración de fluidos, respuesta del BUN y del volúmen urinario.

En nuestro estudio se observaron valores de Na, en orina, mayores en los casos de IRA "renal" que en los - de IRA "prerrenal". Resultados similares fueron obtenidos por otros autores. (**63.64**). Al igual que en otros trabajos (**63.64.68**) la separación entre el cociente Na O/P en los casos de IRA "renal" y "prerrenal", no fué muy - llamativa.

Simón y Col (**87**) de acuerdo con Gordillo (**41**), - dan valor preferente al cociente BUN O/P en RN y lactantes. Otros trabajos (**10.73**) debido a los amplios rangos obtenidos para los cocientes BUN O/P y Cr O/P, consideran una utilidad clínica limitada de los mismos. Nuestros valores para estos cocientes diferencian claramente ambos tipos de IRA.

Para algunos (**87**) el cociente Osm O/P es poco específico debido a la deficiente capacidad de concentrar la orina en el RN. Según Gordillo (**41**), el cociente Osm O/P está cerca de 1 en la IRA "renal". Según otros trabaja

jos (**69**) los valores hallados en casos de IRA "renal" fueron menores de 1,1, de forma similar a lo hallado en adultos.

Loris Pablo y col (**63,64**) están de acuerdo, obteniendo valores inferiores a 1,1 en casos de IRA "renal" y en varios casos de IRA "prerrenal". En nuestro estudio el cociente $O_{sm} O/P$ también dió valores inferiores a 1, en los casos de IRA "renal".

La medición de la Fe Na define el manejo tubular de Na. que ocurre por mecanismos diferentes en la IRA - "renal" y "prerrenal". (**41**) Es uno de los índices más precisos, porque expresa la capacidad funcional del túbulo para reabsorber Na ante una definida situación clínica aguda. (**63,64**) Se le concede gran valor y fiabilidad pues relaciona de forma directa dos de las alteraciones fisiopatológicas más importantes de la IRA, como son la disminución de la VFG y de la reabsorción tubular de Na. (**19,68**) El RN tiene una relativamente elevada FeNa, sobre todo en el RN pretérmino (**73**), donde la reabsorción tubular de Na está normalmente disminuida (**2**). Nosotros no encontramos una correlación significativa entre la Fe Na y la edad gestacional.

La FeNa se halló según la fórmula correspondiente, y con los valores de creatinina. En otros trabajos, (**68**) se determinó con valores de creatinina y BUN, obteniendo valores similares. El BUN resultó igual de sensible para diferenciar las dos formas de IRA. Aunque reconocieron que utilizando creatinina, el resultado es más lógico y reproducible, pues la creatinina no se reabsorbe ni se secreta.

La FeNa es mayor en la IRA "renal" que en la "prerrenal". (**3,63,64,68,97**), al igual que el IFR. (**3,63,64,68,97**). Son las herramientas más útiles para -

la diferenciación . (**3, 63, 64, 68, 97**).

En algunos trabajos se cita como límite superior de la FeNa para el diagnóstico diferencial, más de 3 %. (**63, 64, 73**) reflejando una incapacidad del tubulo para reabsorber sodio y siendo indicativo de IRA "renal" (**63, 64**).

Otros consideran un valor mayor de 2,5 % como indicativo de IRA establecida o "renal" siempre que su edad gestacional sea de 32 s. o más y presenten oliguria. (**68**) En este trabajo todos los casos con FRA "renal" y sólo 2 con FRA "prerrenal" presentaban una FeNa superior a 2,5 %. Solo un caso con FRA "renal" presentó una FeNa menor de 2,5 %. En nuestra revisión un valor de FeNa algo superior al 3 % caracterizó a los casos que habíamos definido como IRA "renal". Loris Pablo y Col. (**63, 64**) consideraron como IRA "renal" aquellos casos cuyo IFR fué superior a 5. Coincidiendo con el anterior estudio, nuestros supuestos casos de IRA "renal" presentaron un valor de IFR algo superior a 5.

Todos los índices nos ayudaron a diferenciar ambos tipos de IRA, pero la más clara separación la obtuvimos al determinar la FeNa y el IFR coincidiendo con varios autores. (**3, 63, 64, 68, 97**)

Algunos autores hacen el diagnóstico diferencial sin utilizar los índices urinarios. Para Guignard y Torrado (**49**), la IRA observada en el SDR es más bien "prerrenal" Se basan en la rápida reversibilidad de la función renal y ausencia de lesiones significativas en los estudios patológicos de los niños fallecidos. En otros trabajos consideran la presentación de uremia y oliguria en una historia de asfixia, con maniobras de resucitación al nacimiento, como sospechosa de IRA "prerrenal" (**66**).

Se tienen pocos datos acerca del seguimiento a largo plazo de neonatos con IRA (**3.4.69**). En los casos de IRA "renal" la recuperación puede ser completa o bien quedar algún trastorno funcional renal. (**3**) En los casos de IRA "prerrenal" la recuperación suele ser completa. (**49**)

El estudio de la mortalidad en la IRA ha sido realizado por diferentes autores, ofreciendo diversos porcentajes, tales como 50 % (**90**), 45 % (**73**), 39 % (**69**), 22 % (**85.86**) y 37 % (**4**). La muerte se presentó en niños con anomalías congénitas graves renales y extrarenales (**90**) y con más de un problema clínico severo (**73**). Para Edelman (**90**) la causa inmediata de la muerte suele ser el shock y la sepsis. Para Simón y Monfort (**85.86**) la sepsis es el principal condicionante del pronóstico inmediato del FRA. En nuestro estudio se diagnosticaron 2 niños de sepsis connatal, y uno de ellos desarrolló un cuadro de IRA de tipo "renal".

Casi todos los autores coinciden sobre la presentación de la muerte en los primeros días de vida. (**69.73 90**).

La mortalidad de la IRA de la infancia se ha visto muy disminuida con el avance de los métodos terapéuticos y de diagnóstico en la última década. (**87**). En nuestra revisión la mortalidad fue nula, los 20 casos sobrevivieron al FRA.

En el seguimiento de los casos sobrevivientes en diversos trabajos, se observaron secuelas nefrológicas en algunos de estos RN, que expresados en porcentajes serían 55 % (**4**), 31 % (**64**) y 30 % (**85.86**). Entre estas secuelas se citan algunas funcionales como: disminución en el aclaramiento de creatinina (**4.69.85.86**), disminución en la capacidad de concentración de la orina (**4.69**), disminución de la capacidad de acidificar la orina (**69**), trastornos tubulares (**85.86**), hipertensión (**4**), y -

otras anatómicas como atrofia cortical y/o obstrucción calicilar (4) y detención unilateral en el crecimiento renal (85 86).

En nuestro trabajo, la totalidad del grupo superviviente al FRA presentó unos datos analíticos de función renal muy cercanos a la normalidad, después de las primeras 72 h. de vida. Se observaron mínimas secuelas funcionales renales tales como valores de aclaramiento de creatinina algo disminuidos y valores de creatinina algo elevados. No sabemos si existieron secuelas anatómicas pues la historia no aportaba estos datos. En el momento del alta la función renal de estos RN era completamente normal.

- C O N C L U S I O N E S -

- C O N C L U S I O N E S -

1. La incidencia de afectación funcional renal en el estudio del grupo con hipoxia perinatal fué de un 22 %, valor similar a lo encontrado en otros trabajos.
2. La I.R.A. cursa con o sin oliguria, predominando la situación de "oliguria", de acuerdo con otros autores.
3. Los valores de diuresis disminuidos durante las primeras 72 h. de vida, aumentaron después de éste periodo de tiempo, al igual que en otros trabajos una vez mejorado el cuadro de afectación funcional renal.
4. En el curso de la afectación renal se elevaron los valores de BUN sanguíneo. Estos disminuyeron después de las primeras 72 h. de vida, una vez mejorada la función renal, al igual que en otros trabajos.
5. Los valores de Creatinina sanguínea se mostraron elevados durante la efectación funcional renal, coincidiendo con otros trabajos. Estos permanecieron aún un poco elevados después de las primeras 72 h. de vida.
6. El aclaramiento de creatinina disminuyó en el curso de la efectación funcional renal, igualmente a lo encontrado en otros estudios. Su valor permanece un poco disminuido después de las primeras 72 h. de vida.

7. Los valores de Sodio y Potasio se alteran en el curso de la afectación funcional renal, de la misma forma que escriben otros autores. Existe hiponatremia y ligera hiperpotasemia. Estos valores se normalizan transcurridas las primeras 72 h. de vida.
8. La osmolaridad urinaria está aumentada en la afectación funcional renal, coincidiendo con otros trabajos. Sus valores se normalizan transcurridas las primeras 72 h. de vida.
9. De acuerdo con otros autores, el pH urinario aumenta paradójicamente en el curso de la acidosis.
10. Hemos obtenido valores similares a los de otros autores en los siguientes índices urinarios:
 - Na O, Na O/P, BUN O/P, Cr O/P, Osm O/P, FeNa y IFR.Siendo los más demostrativos para diferenciar la IRA renal de la prerrenal, la FeNa y el IFR.
11. La administración de Furosemida se mostró efectiva tanto en los casos de IRA "renal" como "prerrenal", coincidiendo con otros trabajos.
12. La Fluidoterapia resultó eficaz tanto en los casos de IRA "renal" como "prerrenal", observándose una clara mejoría de la función renal. Resultados muy similares a los obtenidos en otros estudios.

- B I B L I O G R A F I A -

- 1 ALEXANDER DP, BASHORE RA, BRITTON HG, FORSLING ML:
"Maternal and fetal arginine vasopressin in the chronically catheterized sheep". Biol Neonate 25:242-248, 1974
- 2 ALWARD C.T.; HOOK, J.B., HELMRATH. T.A., BAILIE M.D.
"Effects of asphyxia on renal function in the newborn piglet". Pediat. Res. 12 (1):225-8 1978
- 3 ANAND. S.K. "Insuficiencia renal aguda en el neonato". Clínicas Pediátricas de Norteamérica, 1ª Edición en Castellano, Vol. 4; 767-77, 1982
- 4 ANAND, S.K., NORTHWAY, J.D. CRUSSI, F.G. "Acute renal failure in newborn infants" The Journal of Pediatrics, 92:985-88, 1978
- 5 ANDERSON, R.J., PLUSS R.G., BERNIS A.S., JACKSON J.T., ARNOLO, P.E., SCHRIER, R.W., McDONALD K.M. "Mechanism of effect of hypoxia on renal water excretion". J. Clin. Invest. 62 (Oct):769-77, 1978
- 6 ANDERSON, R.J., PLUSS, R.G., PLUSS, W.T., BELL J., ZERBE, G.G. "Effect of hypoxia on renal autoregulation in the dog: Role of renal nerves". Clinical Science - 65:533-8, 1983
- 7 APERIA, A., BROBERGER, V., "Beta-2-microglobulin, an indicator of renal tubular maturation and dysfunction in the newborn". Acta Paediatr Scand 68:669-676, 1979
- 8 APERIA, A., FREYSCHUSS, V. "Comparison of plasma Clearances of Polyfructosan and 51 Cr-EDTA in children". Acta Paediatr. Scand. 73:379-82, 1984
- 9 ARIZMENDI, C., MATIES M., MEDINA J.M., "Effect of Postnatal hypoxia on the energy homeostasis of the newborn rat during the early neonatal period". Biol. Neonate. 44:36-41, 1983

- 10 ASADI F., NORMAN, M: "Acute renal failure in the newborn infant". (Abstract.). *Kidney International*. 12:471, 1977
- 11 BERNIS, A.S., ANDERSON R.J., McDONALD, K.H. "Effect of hypercapnic acidosis on renal water excretion in the dog". *Kidney International* 15:116-125, 1979
- 12 BRANN, Jr. A.W., SCHWARTZ, J.F. "Central Nervous system disturbances". In BEHRMAN'S. *Neonatal-Perinatal - Medicine. Diseases of the fetus and infant*. Edited by Fanaroff A.A. and Martin R.J. 357-66, 1983
- 13 BREZIS, M., ROSEN, S., SILVA P., EPSTEIN, F.H. "Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney". *J. Clin. Invest.* Vol. 73: 182-90, 1983
- 14 BROBERGER, V., APERIA, A. "Renal function in idiopathic respiratory distress syndrome." *Acta Paediatr. Scand.* 67:313-19, 1978
- 15 BROUGHTON PIPKIN, F., SMALES. O.R.C. "A study of factors affecting blood pressure and angiotensin II in newborn infants". *The Journal of Pediatrics*. 101:113-119, 1977
- 16 CALLIS, L. "La insuficiencia renal en el recién nacido" *Anales Españoles de Pediatría*, 16 (3) :256-7, 1982
- 17 CALLIS, L. "La insuficiencia renal en el recién nacido" *Ponencias oficiales de los reuniones nacionales de la sección de neonatología*". 16-25, 1981-84
- 18 CASEY, M.L., CUTRER, S.I., MITCHELL M.D. "Origen of prostanooids in human amniotic fluid: The fetal kidney as a source of amniotic fluid prostanoids. *Am. J. Obstet Gynecol.* 147 (5):547-51, 1983

- 19 CRUZ, M., GARCIA L., PEREZ-PRADO, C. "Insuficiencia - Renal": Tratado de Pediatria Editado por CRUZ, M. 5ª Edición, Vol II. 1.296-98 1983
- 20 CRUZ M., PEREZ GONZALEZ J. "Anoxia del recién nacido" Tratado de Pediatria. Editor: CRUZ M. 5ª Edición Vol I 100-8, 1983
- 21 CHEVALIER, ROBERT, L. "Reduced Renal mass in early postnatal development. Glomerular Dynamics in the Guinea - Pig". Biology of the Neonate. 44:158-165, 1983
- 22 CHEVALIER, R.L. "Functional adaptation to reduced Renal Mass in Early Postnatal Development".in Pediatric Nephrology. Proceedings of the Sixth. International Symposium of Paediatric Nephrology. Edited by BRODEHL, J. and - EHRICH, J.H.H. 57-9. 1984
- 23 DANIEL, S.A. STARK, R.I., HUSAIN, M.K. SANOCKA, U.H., JAMES, L.S. "Excretion of vasopressin in the hypoxic - Lamb: Comparison between fetus and newborn.". Pediatric Research. Vol. 18. No. 3:227-31, 1984
- 24 DANIEL. S.A., STARK, R.I., ZURRON, A.B., FOX, H.E., HUSAIN, M.K., JAMES, L.S., "Factors in the release of vasopressin by the hypoxic fetus". Endocrinology 113:1.623-8, 1983
- 25 DANIEL, S.S., YEH, H.N, BOWE, E.T., FUKUNAGA, A. JAMES L.S. "Renal response of the lamb fetus to partial occlusion of the umbilical cord. " J. Pediatr. 87:788-794, 1975
- 26 DAUBER, I.M., KRAUSS, A.N. SYHCHYCH, P.S., AULD, P.A.M. "Renal failure following perinatal anoxia " The Journal of Pediatrics. Vo. (88), No 5:851-55, 1976
- 27 DAVIDSON, D., STALCUP, S.A. "Systemic circulatory adjustments to acute hypoxia and reoxygenation in unanesthetized sheep". J. Clin, Invest. Vol. 73:317-28 1984

- 28 DAVIDSON, D., STALCUP, S.A. HELLINS, R.B. "Angiotensin-Converting enzyme activity and its Modulation by Oxygen Tension in the Guinea. Pig. Fetal-Placental unit". Circ. Res. 48:286-91, 1981
- 29 DRUKKER, A., DONOSO, V.S., LINSHAW, H.D., BAILIE, M. - "Intrarrenal distribution of renin in the developing rabbit". Pediatric Research. Vol, 17 No 9:762-5, 1983
- 30 ENGLE, W.D., ARANT, B.S. Jr. "Renal handling of beta-2-microglobulin in the human neonate". Kidney International. Vol. 24:358-63, 1983
- 31 ENGLE, W.D., ARANT, B.S. Jr. "Urinary Potassium excretion in the critically ill neonate. Pediatrics, Vol. 74 No. 2. August:259-64, 1984
- 32 EDELMAN, C.M. SPITZER, A. "The kidney". In The physiology of the newborn infant. Edited by SMITH C.A. NELSON, N.H. Fourth Edition: 416-58. 1976
- 33 FAWER, C.L., TORRADO, A., GUIGNARD, J. P. "Maturation - of renal function in full-term. and premature neonates" Helv. paediat. Acta. 34:11-21, 1979
- 34 FAWER, C.L. TORRADO, A. GUIGNARD, J.P. "Single injection Clearance in the neonate". Biol Neonate 35:321-324, - 1979
- 35 FELDMAN, H., DRYMOND, K.N., KLEIN M. "Hypohatremia following asphyxia neonatorum". Acta Paediat. Scand, - - 59-52-7, 1970
- 36 FELDMAN, H., GUIGNARD, J.P. "Plasma creatinine in the first month of life". Arch Dis Child. 57:123-126, 1982
- 37 FREIDMAN, W.F., KIRPATRICK, S.E. "Fetal cardiovascular adaptation to asphyxia". In intrauterine asphyxia and the developing fetal brain. Edited by GLUCK, L:149-165 1977

- 38 GAUFIN, L. SKOWSKY, W.R., GOODMAN, S.J. "Release of - antidiuretic hormone during mass-induced elevation of intracranial pressure". J. Neurosurg. 46:627-37 1977
- 39 GODARD, C., GEERING, J.M., GEERING, K. VALLOTTON, M.B. "Plasma renin activity related to Sodium balance, renal function and urinary vasopressin in the newborn - infant". Pediat. Res. 13:742-45, 1979
- 40 GOLDSMITH, D.I. "Clinical and laboratory evaluation - of renal function". In Edelman, C.M.Jr. editor: Pediatric Kidney disease. 213-224, 1978
- 41 GORDILLO PANIAGUA, G., VELASQUEZ JONES, L. "Insuficiencia renal aguda". Clinicas Pediátricas de Norte América. 1ª Edición en Español. Vol. Nefrología Pediátrica. Nov. 825-36. 1976
- 42 GREEN. T.P., THOMPSON, T.R., JOHNSON, D.E. LOCK, J.E. "Diuresis and pulmonary function in premature infants with respiratory distress syndrome". The Journal of Pediatrics. 103:618-23, 1983
- 43 GUIGNARD, J.P. "The neonatal stressed kidney". Pediatric Nephrology. Proceeding of the fifth International Pediatric Nephrology Symposium. 506-515, 1980
- 44 GUIGNARD, J.P. "Función renal en el neonato". Clínicas Pediátricas de Norteamérica, 1ª Edición en Castellano. Vol. 4, 753:767, 1982
- 45 GUIGNARD, J.P. "Clinical implications of a low Glomerular Filtration Rate". in Pediatric Nephrology. Proceedings of the Sixth International Symposium of Paediatric Nephrology. Edited by BRODEHLJ, and EHRICH, J.H.H. 60-64, 1984
- 46 GUIGNARD, J.P., FILLLOUXB. "Renal effect of hypoxemia during angiotensin II inhibition". Kidney Int. 13:537-38 1978.

- 47 GUIGNARD, J.P. FILLoux, B. "Pathophysiologic renal changes during, hypoxemia in the rabbit. *Kidney Int.* 15:585, 1979
- 48 GUIGNARD, J.P., TORRADO, A., DA CUNHA, O., GAUTLER, E. "Glomerular filtration rate in the first 3 weeks of - life." *J. Pediatr.* 87:268-272, 1975
- 49 GUIGNARD, J.P. TORRADO, A., MAZOUNI, S.M., GAUTTER, E. "Renal function in respiratory distress syndrome". *the Journal of Pediatrics.* 88:845-50, 1976
- 50 GUIGNARD, J.P. WALLIHAN, C., GAUTIER, F. "Prevention by Verapamil of hypoxemia-induced renal vasoconstriction". *Kidney International.* Vol. 20:139, 1981
- 51 HOLLERMAN, C.E. "Renal disorders/diseases in the neonate". In *Pediatric Nephrology. Medical Outline. Series.* Vol. 590:182-195, 1979
- 52 HOLLERMAN, C.E. "Acute renal failure" *Pediatric Nephrology, Medical Outline Series.* Vol. 590:409-25, 1979
- 53 HOLLERMAN, C.E. "Physiology of the kidney" In *Pediatric Nephrology. Medical outline Series.* Vol. 590:31-74, - 1979
- 54 HOLLERMAN, C.E., "Embriology structure and growth of - the kidney ". In *Pediatric Nephrology. Medical outline Series.* Vol. 590:1-64, 1979
- 55 JAMES, A. Kidney function and kidney disease in the - neonatal period and early infancy. *Renal function in útero*". In *Renal Disease in childhood.* Edited by HOSBY C.V. Company. 126-140, 1976
- 56 KAPLAN, S.L., FEIGIN, R.D. "Inappropriate secretion of antidiuretic hormone complicating neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy". *The Journal of Pediatrics.* 92(3): 431-33 , 1978

- 57 KELLEHER, S.P. "Renal denervation improves autoregulation of renal blood flow in acute renal failure. Kidney International. Abstract. 21:219, 1982
- 58 KON, V., INCHIKAWA, I. "Reserarch seminar: Physiology of acute renal failure". The Journal of Pediatrics. Vol. 105. No 3. 351-7, 1984
- 59 KOTCHEN, T.A., STRICKLAND, A.L., RICE, T.W., WALTERS, D.R. "A study of the reninangiotensin system in newborn infants". The Journal of Pediatrics. Vol. 80:938-45 - 1972
- 60 LIEBERMAN, K.W., NARDI, L., BOSCH, J.P. "Clinical and laboratory observations. Treatment of acute renal failure in an infant using continuous arteriovenous hemofiltration, . The Journal of Pediatrics. Vol. 106 (II), 646-9, 1985
- 61 LISTER G. "Oxygen transport in the intact hypoxic Newborn Lamb: Acute effects of increasing P 50" Pediatric Research Vol. 18 No.2:172-7, 1984
- 62 LOPEZ-DOMINGUEZ, O., RODRIGUEZ-ALARCON GOMEZ, J. OLIVEROS PEREZ, R. MARTIN VARGAS, L, LINARES URIBE A., COTERO LAVIN, A." Insuficiencia renal aguda en la asfixia perinatal". An. Esp. Pediatr. 19 (6):475-80, 1983
- 63 LORIS PABLO, C., RITE MONTAÑES, S., RAMOS SERRANO, A., MARTINEZ ESCRIBANO, M.P. "Criterios diagnósticos de insuficiencia renal aguda en el recién nacido". Anales Españoles de Pediatría. 16 (3):257-61, 1982
- 64 LORIS PABLO, C. ALTEMONTAÑES, S. RAMOS SERRANO, A. MARTINEZ ESCRIBANO. "Criterios diagnósticos de insuficiencia renal aguda en el recién nacido". Ponencias oficiales de las reuniones nacionales de la sección de neonatología. 18-25, 1981-84

- 65 McCrory, W.W. "Embryonic development and prenatal maturation of the kidney". In Pediatric kidney Disease. Edited by EDELMAN, C.M.: 3-25 First Edition, 1978
- 66 Mc CRORY, W.W. "Renal failure in the newborn". Cont. - Nephrol. Vol. 15, pp:10-20, 1979
- 67 MARTINEZ GARZA, DIAZ DEL CASTILLO. "Homeostasia del agua y electrolitos en el recién nacido". En Pediatría Perinatal. Editado por DIAZ DEL CASTILLO: Primera Edición: 433-43. 1974
- 68 MATHEW, O.P. JONES, A.S., JAMES, E. GLAND, H., GROS-HONG, T." Neonatal renal failure: Usefulness of diagnostic indices". Pediatrics. Vol. 65 No.1: 57-60, 1980
- 69 MEDANI, C.R., DAVITT, M.K., HUNTINGTON, D.F., KRAMER, L SIVASUGRAMANIAN, K.N., JOSE P.A. "Acute renal failure in the newborn." Contr. Nephrol. Vol. 15:47-54, 1979
- 70 MILTENYL, M., POHLANDT, F., BOKA, G., KUN, E." Tubular proteinuria after perinatal hypoxia." Acta Paediatr. Scand. 70:399-403, 1981
- 71 MOTT, J.C. "The place of the renin-angiotensin system before and after birth". British Medical Bulletin. 31: 44-50, 1975
- 72 NELSON. W.E., VAUGMAN, V.C., Mc KAY, R.J. "Aparato urinario". Tratado de Pediatría 7ª Edición.: 1.221-42, - 1980
- 73 NORMAN, H.E., ASADI, F.K. " A Prospective Study of acute Renal Failure in the Newborn Infant". Pediatrics. Vol. 63. No. 3 475-9, 1979
- 74 POHJAVOORI, M., "Obstetric determinants of plasma vasopressin concentrations and renin activity at birth" - The Journal of Pediatrics. 103 (6):966-8, 1983

- 75 POHJAVUORI, M., FYHRQUIST, F. "Hemodynamic significance of vasopressin in the newborn infant". The Journal of Pediatrics. Vol. 97 (sep): 462-5, 1980
- 76 RAFF, H., SHINSAKO, J., KEIL L,C., DALLMAN, H.F. "Vasopressin, ACTH, and blood pressure during hypoxia induced at different rates". Am. J. Physiol. 245:E 489-E 493, 1983
- 77 REES, L., BROOK, C.G.D., SHAW, J.C.L., FORSLING H.L. "Hyponatremia in the first week of life in preterm - infants. Part. I Arginine-vasopressin secretion". Archives of Disease in Childhood. 59:414-22, 1984
- 78 ROBILLARD, J.E., WEISMANN, D.N., AYRES, N.a. GOMEZ, - R.A., NAKAMURA, K.T., "Effects of hypoxemia on renal function during maturation". Pediatric. Nephrology. Proceedings. of the Sixth International Symposium of Paediatric Nephrology. Edited by BRODEHL, J. and EHRICH J.H.H. 51-5, 1984
- 79 ROBILLARD, J.E., WEITZMAN, R.E. "Developmental aspects of the fetal renal response to exogenous arginine vasopressin". Am J. Physiol. Vol. 238 (5): F407-14, 1980
- 80 ROBILLARD, J.E., WEITZMAN, R.E., BURMEISTER, L., SMITH F.G. "Developmental aspects of the renal response to hypoxemia in the lamb fetus". Circ. Res. 48:128-38, - 1981
- 81 RODRIGUEZ-SORIANO, J. VALLO, A. OLIVEROS, R., CASTILLO G., "Renal handling of sodium in premature and full. - term neonates: a study using clearance methods during water diuresis". Pediatric Research. Vol. 17 No. 12:- 1.013-16, 1983
- 82 ROWE, M.I., STRAUSS, J. "The renal response of the newborn to hypoxia". Pediatric Research Vol. 7. Abstract :411, 1973

- 83 ROYER, P., HABIB, R., MATHIEU, H., BROYER, M. "El riñón del recién nacido". Nefrología Pediátrica. 80-87 1975.
- 84 SCHWARTZ, G.J., FELD, L.G., LANGFORD, D.J." A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life". The Journal of Pediatrics. 104:849-54, 1984
- 85 SIMON, J., MONFORT, A., "Secuelas neurológicas y de función renal tras lá insuficiencia aguda del recién nacido". Anales Españoles de Pedriatria. 16 (3):261-3, 1982
- 86 SIMON, J., MONFORT, A. "Secuelas neurológicas y de función renal tras la insuficiencia renal aguda del recién nacido". Ponencias oficiales de las reuniones.
- 87 SIMON, J., MENDIZABAL, S., ZAMORA, I., ROQUES, V., ORIVE, B. "Morbilidad y mortalidad en la insuficiencia renal aguda del recién nacido". An. Esp. Pediat. 12:283-96, 1979
- 88 SPEER, M.E., GORMAN, W.A., KAPLAN, S.L., RUDOLPH, A.J. "Elevation of Plasma concentrations arginine, vasopressin following perinatal asphyxia". Acta Paediatr. Scand. - 73:610-14, 1984
- 89 SPITZER, A., "Renal physiology and functional development." In Pediatric kidney disease. Edited by EDELMAN, C.M. First Edition. Vol I: 25-128, 1978
- 90 SPITZER A. "Diseases of the kidney in the Newborn". In Pediatric kidney Disease. Edited by EDELMANN, C.M. First Edition. Vol. II: 537-541, 1978
- 91 SPITZER A., BERUSTEIN, J., EDELMAN, C.M. "Enfermedades del riñón y vias urinarias: En Tratado de Neonatología Enfermedades del feto y del recién nacido. Editado por BEHRMAN, R.E. Pags. 481-516, 1976

- 92 STAHLMAN, H.T. "Asphyxia of the fetus and newborn-an Overview:" In Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain. Edited by GLUCK L: 3-7, 1977
- 93 STARK, R.I., DANIEL, S.S., HUSAIN, M.K. SANOCKA, V.M. ZUBROW, A.B., JAMES, L.S. "Vasopressin concentration as an index of fetal hypoxia: Mechanism of Release in sheep". Pediatric Research. Vol. 18 No. 9: 835-41, 1984
- 94 SVENNINGSSEN, N.W., ARONSON, A.S. "Postnatal development of Renal Concentration capacity as estimated by DDAVP, Test in Normal and asphyxiated Neonates. " Biol. Neonate. 25:230-41 , 1974
- 95 SYMONDS, E.M., LAMMING G.D., CRAVEN, D.J. "The fetal renin-angiotensin system in pregnancy-induced hypertension". British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 91 (I):3-6 1984
- 96 TETLOW, H.J., BROUGHTON, PIPKIN, F." The effect of changes in blood gas tension upon the renin-angiotensin system of the newborn infant". British Journal of Obstetrics and Gynaecology. Vol. 90: 898-903, 1983
- 97 TORRADO A., "Acute renal failure in Neonates". Pediatric Nephrology. Proceedings of the sixth International Symposium of Paediatric Nephrology. Edited by BRODEHL J. and EHRICH, J.H.H. 65-8, 1984
- 98 TORRADO, A., GUIGNARD, J.P. PROK'HOH L.S., GAUTIER, E. "Hypoxemia and renal function in newborn with respiratory distress syndrome". Helv. Paediat. Acta. 29:399-405 1974.
- 99 WEISMAN DN. CLARKE WR. "Postnatal age-related Renal responses to hypoxemia in lambs. Circ. Res. 49; 1332-1338 1981

- 100 WEISMANN, D.N. HERRIG, J.E. McWEENY, O.J. ROBILLARD, J.E. "Organ tissue blood flow responses to hypoxemia in lambs: effect of angiotensin converting enzyme inhibitor". *Pediatr. Res.* 17:195-99, 1983