

ENFERMEDADES RENALES MÁS FRECUENTES EN EL PERIODO NEONATAL

Marta Melgosa Hijosa⁽¹⁾, Jaime Fons Moreno⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

⁽²⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Melgosa Hijosa M, Fons Moreno J. Enfermedades renales más frecuentes en el periodo neonatal.

Protoc diagn ter pediátr. 2014;1:207-24



RESUMEN

- Es de gran importancia tener en cuenta los datos obstétricos.
- En el recién nacido (RN) enfermo la observación de la orina, de la diuresis, del balance hidroelectrolítico y la valoración funcional renal, sin esperar a la existencia de signos de alarma, son básicas y deben seguirse de controles evolutivos.
- Para valorar la PA y los datos analíticos, hay que recurrir a tablas de referencia apropiadas para la EG, edad cronológica y/o postconcepcional.
- Siempre que sea posible se deben evitar los fármacos, las asociaciones y los procedimientos (catéter en arteria renal) que puedan ocasionar daño renal, especialmente en los RN de más riesgo (retraso crecimiento intrauterino, riñón único, uropatías, deshidrataciones, hipotensión arterial) y en los más enfermos.
- La utilización de la ecografía-Doppler en una Unidad Neonatal, con fines asistenciales, a veces como complemento de la exploración clínica, es de gran utilidad.
- En recién nacidos pretérmino (RNPT) o de bajo peso con el antecedente de polihidramnios y/o alteraciones hidroelectrolíticas o del EAB injustificadas y graves, de difícil corrección y con falta de medro, pensar en una posible tubulopatía.
- Los RN que han padecido problemas renales graves, aunque hayan tenido aparente buena recuperación, deben ser controlados al menos hasta el final de la adolescencia, vigilando especialmente la PA, el crecimiento renal, la creatininemia (si es posible la cistatina C), la proteinuria y que no exista un incremento excesivo de peso.

1. INTRODUCCIÓN

Algunas enfermedades renales pueden ya manifestarse en el periodo neonatal, en general son poco frecuentes y la mayoría son asintomáticas, pudiendo pasar desapercibidas salvo que existan antecedentes familiares o gestacionales. Lo que sí es más frecuente, y por ello las revisaremos en primer lugar, son las alteraciones renales agudas en el recién nacido (RN) gravemente enfermo. En estos niños, la atención inicial suele centrarse en los problemas respiratorios, hemodinámicos, neurológicos e infecciosos, y posteriormente se presta atención a los problemas digestivos, nutricionales y renales. Sin embargo, para lograr una adecuada evolución es fundamental no dañar los riñones y proporcionar las condiciones necesarias para que estos cumplan su función, cosa para la que están suficientemente preparados incluso en los RN más inmaduros (hasta de 23 semanas de gestación), salvo que existan nefrouropatías primarias graves. De forma que podríamos decir que muchos de los problemas renales son más neonatológicos que nefrológicos, queriendo enfatizar la importancia de los cuidados generales óptimos, de la detección de alteraciones sutiles y de la observación de las tendencias, lo que permitirá adelantarse a los acontecimientos y evitar problemas. Para ello, el análisis reiterado de la orina, como elemento de expresión del esfuerzo regulador orgánico, la realización de balances hidroelectrolíticos cuidadosos (mejor si se valoran los acumulados de tres días), y la utilización de la ecografía-Doppler en la práctica diaria son de gran ayuda.

2. DAÑO RENAL AGUDO

2.1. Definición

No existe un consenso acerca de la definición de insuficiencia renal aguda (IRA) en el neonato. Hay que recordar que los valores de creatinina iniciales serán los maternos, y que posteriormente variarán en función a la edad gestacional y cronológica, por lo que será imprescindible un estudio secuencial. Hasta hace poco, se aceptaba que, en el RN a término (RNT), cifras de creatinina superiores a 1,5 mg/dl mantenidas más de dos días o incrementos diarios superiores a 0,2 mg/dl eran indicativas de fallo renal agudo; en los RN pretérmino (RNPT), las cifras podían ser más altas. La oliguria mantenida (<1 ml/kg/hora), cuando existe, ayuda al diagnóstico, pero hay que considerar que más del 50% de los casos no la presentan.

En los últimos años, varios estudios neonatales proponen usar un sistema de clasificación similar al AKIN o al RIFLE, utilizados en niños mayores y en adultos, y que distinguen fases en la IRA considerando el porcentaje de incremento de la creatinina, el tiempo de duración y la diuresis. Este sistema permitiría unificar definiciones y establecer pronósticos, pero hoy por hoy aún no está implantado.

2.2. Incidencia

La incidencia es difícil de establecer, al no existir una definición unánime y por la tendencia a realizar el menor número posible de extracciones sanguíneas en el RN. Por otra parte, la frecuencia aumenta considerablemente cuando existe sensibilidad ante el problema y en caso de estudios prospectivos. Clásicamente,

se hablaba de cifras alrededor del 8-10%, con menos de un 1% precisando terapia sustitutiva, pero estudios recientes muestran importantes diferencias entre distintas poblaciones neonatales, de modo que en RNPT <1500 g la incidencia puede llegar al 18% y en neonatos con cirugía cardiaca puede alcanzar hasta un 52%. En la asfixia moderada la incidencia es del 9%, pero en la asfixia grave puede llegar hasta el 56%. Además de la comorbilidad, hay estudios que analizan diversos factores genéticos que favorecerían el desarrollo de IRA en situaciones de riesgo.

Existe una clara correlación entre la presencia de IRA y el riesgo de muerte, el cual aumenta con la gravedad del fallo renal.

2.3. Etiología

En el RN, la mayoría de las IRA son prerrenales (70-85%); un 8-11% se deben a patología renal intrínseca y el 3% restante a patología obstructiva.

La asfixia perinatal es la causa más frecuente, al condicionar una disminución de la perfusión renal y consecuentemente del filtrado glomerular (FG), inicialmente reversible pero que en muchas ocasiones se asocia a una necrosis tubular aguda que es la forma de IRA más frecuente en el periodo neonatal. Si la hipoxia se mantiene en el tiempo o es muy grave, puede producirse una necrosis cortical.

Otras alteraciones renales intrínsecas distintas a la progresión de la hipoperfusión renal y que puedan condicionar una IRA en estas edades son raras: los procesos vasculares agudos serían los mejores representantes de este grupo y se revisarán más tarde. Una causa impor-

tante es la toxicidad que deberemos tener siempre en cuenta, ya que puede evitarse en muchos casos con un ajuste cuidadoso de los fármacos según peso, edad gestacional y grado de insuficiencia renal. Una situación especial es la toxicidad intraútero por exposición a agentes que interfieren con la nefrogénesis, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA II) o los inhibidores de la ciclooxigenasa.

En cuanto a la patología obstructiva, el diagnóstico suele ser prenatal. Destacan como causas las válvulas de uretra posterior, las uropatías obstructivas en riñón único, la vejiga neurógena o las masas pélvicas o sacras que comprimen. Su manejo se analiza en otro capítulo.

2.4. Diagnóstico

Se hace a partir de la determinación de creatinina. Es fundamental por lo tanto identificar las situaciones de riesgo para monitorizar en esos casos la función renal. De todos modos, no debemos olvidar que cuando la creatinina sube el daño ya está establecido y sería importante encontrar biomarcadores que permitan detectar precozmente el proceso para poder intervenir y mejorar el pronóstico. Entre las moléculas actualmente en estudio destacan NGAL, cistatina C, osteopontina o *kidney injury molecule-1* (KIM-1).

La mayor parte de las IRA serán prerrenales: distinguir si aún son reversibles o no será fundamental a la hora del manejo. En el neonato y aún más en el prematuro, la utilidad de los índices urinarios es más limitada pero en general un índice de fallo renal o una fracción de

excreción de sodio mayor del 3% en un niño >30 semanas sugiere ya un fallo parenquimatoso.

Los estudios ecográficos convencionales y mediante Doppler, incluyendo aorta, cava inferior y la vascularización renal, son de gran utilidad. El resto de pruebas de imagen se valorarán en función a la sospecha diagnóstica.

2.5. Tratamiento

Identificar precozmente la causa y si es posible repararla, optimizando el flujo sanguíneo renal son los dos pilares fundamentales.

Dado que la mayoría de las IRA son prerrenales, si la situación clínica del niño lo permite, muchos autores recomiendan realizar inicialmente una prueba de expansión de volumen con suero salino fisiológico a 10 ml/kg tanto para ver la respuesta como para normalizar la volemia e impedir que el proceso continúe. Si la respuesta es negativa, el manejo será conservador con un balance estricto y cuidadoso que corrija los trastornos electrolíticos y evite la sobrecarga de volumen.

El uso de dopamina no parece mejorar el pronóstico; tampoco mejora el pronóstico el uso de furosemida si bien conseguir transformar una IRA oligúrica en normo- o poliúrica facilita mucho el manejo. En cuanto a tratamientos específicos, hay muy pocos estudios al respecto. Hay datos que apoyarían el efecto positivo de la teofilina precoz en la evolución de la función renal de los RN asfícticos. También hay estudios que analizan el efecto positivo del fenoldopam en pacientes con IRA y cirugía cardíaca o el efecto de la rasburicasa en pacientes con IRA e hiperuricemia. Ninguno es concluyente.

Dado que, en general, se conserva la diuresis, la mayor parte de los casos podrán ser manejados conservadoramente. Si se precisa terapia sustitutiva, la de elección suele ser la diálisis peritoneal, ya que es la más sencilla, no precisa una unidad de hemodiálisis y suele tener menos complicaciones. Técnicamente también se puede realizar tanto hemofiltración como hemodiafiltración o hemodiálisis en el periodo neonatal, si bien los riesgos hemodinámicos son mayores y precisan de unidades con experiencia.

3. TROMBOSIS VASCULARES

3.1. Trombosis venosa renal

La trombosis venosa renal (TVR) es la más frecuente de las trombosis venosas espontáneas (no asociadas a catéter) en el neonato. Un 25% de ellas son bilaterales y hasta un 60% pueden extenderse a la vena cava inferior. En su patogenia se han implicado distintos mecanismos: flujo sanguíneo renal reducido, hiperosmolaridad, hipercoagulabilidad, etc.

Entre los factores de riesgo destacan: prematuridad, asfisia perinatal, deshidratación, ser hijo de madre diabética, sepsis, policitemia, enfermedad cardíaca cianógena, etc. Además, hay una alta proporción de niños que tienen condiciones protrombóticas, como mutaciones en factor V de Leyden, déficit de proteína C o S, mutaciones de la MTHFR, etc.

La tríada clásica es hematuria, masa abdominal palpable y trombopenia, siendo también frecuente la hipertensión arterial (HTA). El método diagnóstico de elección será la eco-Doppler renal.

El tratamiento no está claramente establecido, sobre todo en los casos de TVR unilaterales, ya que los estudios publicados no han demostrado de un modo significativo que el uso de heparina reduzca la incidencia de atrofia renal. El American College of Chest Physicians en sus guías del año 2012 establece que, en los casos de TVR unilateral sin extensión a vena cava inferior, sería igual de efectivo un tratamiento de soporte con monitorización gráfica para detectar precozmente extensión que el tratamiento con heparina/heparina de bajo peso molecular (HBPM). Si se detecta extensión de la trombosis estaría indicada la heparinización con una duración total que oscilaría entre las seis semanas y los tres meses. En los casos de TVR bilateral se sugiere anticoagulación con heparina/HBPM o tratamiento inicial trombolítico con rtPA (activador tisular de plasminógeno recombinante) seguido de heparinización el mismo periodo de tiempo.

3.2. Trombosis arterial renal

Es mucho más rara que la trombosis venosa y en un 90% de los casos tendremos el antecedente de una cateterización por arterial umbilical, procedimiento que actualmente se practica con menos frecuencia. Otros factores implicados son la hiperviscosidad sanguínea y las alteraciones congénitas de la coagulación, aunque normalmente asociadas al antecedente del cateterismo.

Los controles ecográficos tras la cateterización han mostrado que un alto porcentaje de neonatos (hasta un 85%) tienen trombos arteriales, pero tan solo entre un 3-30% de ellos serán clínicamente significativos. La afectación renal aparecerá cuando los trombos sean gran-

des y afecten a la aorta abdominal, a la salida de una o de las dos arterias renales; en estos casos puede aparecer oligoanuria, hematuria e HTA tras la retirada de un catéter umbilical. El diagnóstico puede sospecharse con una eco-Doppler renal, aunque a veces los resultados son dudosos y se precisa una angiografía para confirmarlo. Esta prueba es más agresiva y suele reservarse para aquellos casos en los que se plantea un tratamiento trombolítico local si se confirma el diagnóstico.

No hay un claro consenso en el tratamiento y dependerá de la extensión de la trombosis, de la situación clínica del RN y de la disponibilidad técnica y la experiencia del equipo médico. En general, se planteará tratamiento quirúrgico urgente en las formas graves que afectan a la viabilidad del órgano o de un miembro. En las formas moderadas, si no hay contraindicación para ello, se suele usar trombolisis seguida de heparinización durante un periodo similar a las TVR; la heparinización aislada se usará cuando no sea posible la trombolisis. Las formas leves y asintomáticas suelen resolverse solas y en general no precisan tratamiento.

4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

4.1. Definición

En la infancia se define la HTA como la presencia de presiones arteriales (PA) sistólicas o diastólicas persistentemente por encima del percentil 95 (p95) para la edad, el sexo y la talla. En el RN no existe una definición clara, ya que la PA varía ostensiblemente en los primeros días de vida y además hay diferencias en función del peso y la edad gestacional. En la

Tabla 1 se recogen datos de PA ajustados a la edad postconcepcional.

En principio consideraremos HTA cuando en varias mediciones técnicamente correctas y separadas en el tiempo el niño presente valores por encima del p95 para su edad postconcepcional.

4.2. Incidencia

Dado que los criterios no son claros, es difícil establecer la incidencia. Los datos se refieren a niños ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y las cifras publicadas oscilan entre el 0,2 y el 3,8%, pero son cifras globales; si separamos por poblaciones, la incidencia es mayor en RNPT que en RNT. Además, hay situaciones, como la HTA ligada a la displasia broncopulmonar, que aparecen después de que el niño haya abandonado la UCIN, con lo que la incidencia puede estar infravalorada.

4.3. Etiología

Las causas de HTA en el periodo neonatal son muy variadas (**Tabla 2**). Además de las clásicas en la infancia, los RN presentan factores de riesgo específicos, como la cateterización umbilical, el ductus arterioso persistente, la ECMO, el uso de medicaciones como corticoides o indometacina, o la displasia broncopulmonar.

4.4. Enfoque diagnóstico y manejo

La historia clínica es fundamental para orientar la posible causa a fin de ir escalonando estudios. La exploración clínica cuidadosa sin olvidar la palpación de pulsos en cuatro miembros, puede orientar hacia patologías subya-

centes. Debemos revisar también los fármacos que recibe el niño y la situación de analgesia, ya que el dolor será una de las causas más frecuentes.

Si la causa no está clara, como pruebas de primer nivel deben valorarse los iones y creatinina en sangre y en orina, el calcio iónico y el sedimento urinario, para descartar enfermedades renales, hipercalcemia y alteraciones en el eje suprarrenal. Así mismo, se realizará una ecografía-Doppler para descartar patología estructural renal e HTA renovascular, y una ecocardiografía para estimar la repercusión de la HTA (especialmente ante sospecha de coartación de aorta).

La determinación inicial de hormonas es controvertida, ya que el patrón de iones en sangre y orina nos orientará hacia un problema suprarrenal. La determinación de renina y aldosterona es técnicamente compleja y difícil de interpretar, ya que en el RN, y más aún en el prematuro, fisiológicamente están muy elevadas, así que no se recomienda como *screening*, aunque sí conviene realizarlas antes de iniciar tratamiento hipotensor. Solicitar hormonas tiroideas en caso de sospecha diagnóstica.

Las pruebas de segundo nivel se indicarán en función a la sospecha diagnóstica.

4.5. Tratamiento

Cuando se identifica la causa, esta debe ser tratada y las situaciones iatrogénicas corregidas: soporte inotrópico excesivo, corticoides, hipercalcemia, sobrecarga de volumen, dolor...

Existe controversia sobre si iniciar o no tratamiento de la HTA aislada en el RN, pues hay

Tabla 1. Evolución de la presión arterial en función de la edad postconcepcional

Edad postconcepcional	P50	P95	P99
44 semanas			
PAS	88	105	110
PAD	50	68	73
PAM	63	80	85
42 semanas			
PAS	85	98	102
PAD	50	65	70
PAM	62	76	81
40 semanas			
PAS	80	95	100
PAD	50	65	70
PAM	60	75	80
38 semanas			
PAS	77	92	97
PAD	50	65	70
PAM	59	74	79
36 semanas			
PAS	72	87	92
PAD	50	65	70
PAM	57	72	77
34 semanas			
PAS	70	85	90
PAD	40	55	60
PAM	50	65	70
32 semanas			
PAS	68	83	88
PAD	40	55	60
PAM	49	64	69
30 semanas			
PAS	65	80	85
PAD	40	55	60
PAM	48	63	68
28 semanas			
PAS	60	75	80
PAD	38	50	54
PAM	45	58	63
26 semanas			
PAS	55	72	77
PAD	30	50	56
PAM	38	57	63

PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica.

Tomado de: Flynn JT. Neonatal Hypertension: diagnosis and management. En: Polin R (ed.). Nephrology and Fluid/Electrolyte physiology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 256.

Tabla 2. Causas de hipertensión arterial neonatal

Renovascular <ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo • Estenosis arterial renal • Coartación de aorta • Trombosis venosa renal • Compresión arterial renal • Calcificación arterial idiopática • Síndrome de rubeola congénita 	Medicaciones e intoxicaciones <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona • Agentes suprarrenales • Intoxicación vitamina D • Teofilina • Cafeína • Fenilefrina • Pancuronio • Consumo materno de cocaína o heroína
Enfermedades renales <ul style="list-style-type: none"> • Congénitas • Poliquistosis hepatorenal • Riñón multiquistico • Esclerosis tuberosa • Estenosis pieloureteral • Síndrome nefrótico congénito • Adquiridas • Necrosis tubular aguda (raro) • Necrosis cortical • Síndrome hemolítico urémico • Obstrucción (cálculos, tumores) 	Tumores <ul style="list-style-type: none"> • Tumor de Wilms • Neuroblastoma • Nefroma mesoblástico • Feocromocitoma
	Causas neurológicas <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión intracraneal • Convulsiones • Dolor • Hematoma subdural • Disautonomía familiar
Enfermedades pulmonares <ul style="list-style-type: none"> • Displasia broncopulmonar • Neumotórax 	Miscelánea <ul style="list-style-type: none"> • Cierre defectos pared abdominal • Hemorragia adrenal • Hipercalcemia • ECMO • Tracción • Nutrición parenteral total
Causas endocrinas <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia suprarrenal congénita • Hipertiroidismo • Hiperaldosteronismo • Pseudohipoadosteonismo tipo II 	

Tomado de: Flynn JT. Neonatal Hypertension: diagnosis and management. En: Polin R (ed.). Nephrology and Fluid/Electrolyte physiology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 257.

poca experiencia con el uso de fármacos anti-hipertensivos en neonatos (y menos en pre-maturos) y no se conocen los efectos secundarios a largo plazo. En general se debe avanzar lo más posible en el diagnóstico antes de iniciar el tratamiento y solo se iniciará si el niño tiene síntomas, repercusión ecocardiográfica o se mantiene muy por encima del p99.

Tampoco hay criterios sobre qué fármaco usar. Se deberá individualizar el tratamiento en

función de la sospecha etiológica y muchas veces de los efectos adversos ligados a las distintas medicaciones. En el caso de niños con HTA muy grave o con síntomas, lo más seguro es comenzar con una perfusión IV para evitar descensos bruscos de la PA; al tiempo, se iniciará un tratamiento oral para poder suspender la perfusión cuando el paciente esté controlado. Entre los fármacos que en el RN pueden usarse en perfusión están el nicardipino, el urapidilo, el labetalol y el nitroprusiato.

El tratamiento oral se iniciará por la dosis mínima, esperando unos días antes de aumentar la dosis. Se valorará asociar otro fármaco si no se consigue respuesta tras aumentar la dosis, o si se producen efectos secundarios. El descenso también debe ser progresivo. El uso de IECA en RN debe ser muy cuidadoso ante el riesgo de hipoperfusión renal y en general no se recomiendan hasta una edad postconcepcional superior a 44 semanas. Una buena opción puede ser el amlodipino en jarabe o la hidralacina. Los betabloqueantes deben usarse con cuidado por el riesgo de broncoespasmo.

5. NEFROCALCINOSIS

La nefrocalcinosis (NC) se define como el depósito de calcio en el riñón. En el niño mayor se asocia a distintas patologías. En los últimos años, la ecografía ha evidenciado una elevada frecuencia en el RNPT sin que estén claras ni sus causas ni sus consecuencias.

5.1. Patogenia

El mecanismo subyacente a la NC del prematuro no es conocido. Estudios recientes sugieren que es necesario que el epitelio tubular exprese ciertas moléculas para que los cristales se adhieran e inicien el proceso de cristalización. Estas moléculas no se expresan en un epitelio sano, pero sí lo hacen en uno dañado o en uno en desarrollo, como el del RNPT. Eso, unido a un mayor desarrollo de las nefronas más profundas, con asas de Henle más largas, a un flujo urinario más lento y a una mayor eliminación de ciertos factores litogénicos, podría explicar esta alta incidencia.

En cuanto a los factores predisponentes, ningún estudio ha sido concluyente. El riesgo parece mayor cuanto menores son el peso y la edad gestacional al nacimiento. Se ha relacionado también con ciertos factores perinatales, como la necesidad y/o duración de ventilación mecánica u oxigenoterapia, o la duración de la nutrición parenteral. Uno de los factores más analizados ha sido la influencia de algunos fármacos como la furosemida, pero esta relación no es constante en estudios posteriores. Otros trabajos la relacionan con el uso de corticoides postnatales, de metilxantinas o de algunos antibióticos nefrotóxicos. Tampoco es constante la presencia de hipercalcemia, hiperoxaluria, hiperuricosuria o hipocitraturia. No existe, por lo tanto, ningún factor determinante claro, de modo que se trata más bien un proceso multifactorial en el que tienen más riesgo los niños más pequeños, de menor edad gestacional y con mayor morbilidad perinatal.

5.2. Incidencia

La incidencia real no se conoce, con datos publicados muy dispares. Esto se debe a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la falta de consenso en los criterios diagnósticos. Hay series que reportan incidencias de hasta un 64% en población menor de 1500 g.

5.3. Diagnóstico

Aunque el único método diagnóstico seguro es la demostración histológica del depósito renal de calcio, la ecografía es la técnica de elección tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Los datos ecográficos iniciales pueden ser difíciles de interpretar, por lo que es preciso un seguimiento evolutivo.

Una vez detectada la nefrocalcinosis, es fundamental descartar la existencia de alguna patología que la explique. No son muchas las entidades que cursan con NC ya en el periodo neonatal, pero habría que descartar la acidosis renal tubular distal, el síndrome de Bartter neonatal, las situaciones de malabsorción, el hiperparatiroidismo primario neonatal y el síndrome de Williams.

5.4. Evolución natural y pronóstico

Los estudios realizados hasta ahora y que han seguido la evolución de estos pacientes han encontrado una tendencia constante a la desaparición, con tasas que oscilan entre el 50 y el 75% a 5-6 años. Estos estudios tienen seguimientos aún cortos de modo que no está clara la repercusión a largo plazo.

No parece existir un mayor riesgo de infecciones de orina o de litiasis. Aunque algunos de estos niños pueden tener cifras de presión arterial más elevadas y riñones más pequeños en la edad adulta, el riesgo parece más ligado a la prematuridad que a la NC. En cuanto al FG, los estudios son contradictorios, con trabajos que muestran filtrados más bajos y otros que no lo confirman. Tampoco hay datos concluyentes sobre una posible repercusión en la capacidad de concentración o en la función tubular, proximal o distal.

5.5. Necesidad de tratamiento

No hay ningún estudio que analice el efecto de las tiacidas, y tan solo uno en el que se suplementa con citrato sódico, mejorando la citraturia pero sin que disminuya la incidencia de NC. En el momento actual, y dada su evolución natural, si no se identifica ninguna ano-

malía metabólica, tan solo se realiza seguimiento ecográfico y no se recomienda ningún tratamiento.

6. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

La infección del tracto urinario (ITU) tiene una prevalencia complicada de establecer por la dificultad para obtener cultivos fiables; en el RNT se estima en 0,1-1%, mientras que en los RNPT se refiere hasta del 2,8% que, en ausencia de procedimientos invasivos, realmente no observamos.

En cuanto a la bacteriuria, estudios epidemiológicos señalan una prevalencia, comprobada mediante punción suprapúbica, del 1% en RN a término y del 2-6% en los RNPT.

Es mucho más frecuente en varones, lo que se ha atribuido a la mayor incidencia en ellos de malformaciones nefrourológicas. La ITU materna al final del embarazo incrementa el riesgo de infección urinaria en el neonato. No obstante, la ITU es muy improbable en los tres primeros días de vida.

6.1. Etiología

Los gérmenes más frecuentemente aislados son el *E. coli* (80% en algunas series) y la *Klebsiella*, especialmente en el RNPT y en ITU nosocomial. El resto son bacilos gramnegativos (*Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Psuedomonas*, *Providencia*, *Morganella* y *Salmonella* spp.) y cocos grampositivos (*Enterococcus*, *Streptococcus B* y *Staphylococcus aureus* y coagulasa negativo). La mayor incidencia en las UCIN de infecciones por *Candida* tiene también su reflejo en las ITU noso-

comiales, especialmente en los RNPT de menor edad.

6.2. Patogenia

La coexistencia de bacteriemia hasta en un tercio de los casos apoya la hipótesis de que la infección por vía hemática es relativamente frecuente en el neonato, aunque es difícil determinar qué se produce primero. Bacteriemia e ITU son más frecuentes en el RN de menor edad y especialmente en los RNPT. Por otra parte, la mayor prevalencia en los no circuncidados, o cuando existen anomalías de la vía urinaria, refuerza la importancia de la vía ascendente. De hecho, en el 30-50% de los RNT se detectan alteraciones de la vía urinaria, siendo el reflujo vesicoureteral la más frecuente. En los RNPT este porcentaje es menor.

La mayoría de infecciones se localizan en el tracto urinario superior, la cistitis es poco frecuente.

6.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones son muy variadas, desde sepsis grave acompañada de meningitis, hasta formas asintomáticas. Generalmente se muestra por fiebre (en el prematuro distermia), irritabilidad, rechazo de la alimentación, vómitos, escasa ganancia ponderal, ictericia y, con menor frecuencia letargia, en los RNPT apneas e hipoxia. La ictericia, generalmente tardía, se atribuye a la hemólisis y colestasis causada por *E. coli*. En las pielonefritis bilaterales asociadas a hidronefrosis, puede existir poliuria y acidosis metabólica, ocasionalmente hipercaliémica, como expresión de una acidosis tubular renal tipo IV.

La exploración clínica debe incluir la palpación de riñones y vejiga (puede percibirse la nefromegalia que acompaña a la pielonefritis) y la valoración de la zona lumbosacra y de los genitales.

6.4. Diagnóstico

Se realiza mediante urinocultivo. El estudio del frotis urinario tiene gran interés en las parcialmente tratadas y para orientar el tratamiento. En caso de fuerte sospecha de infección, o cuando la gravedad requiera el inicio inmediato del tratamiento, se debe practicar una punción suprapúbica; si es posible tras realizar una ecografía (practicada en las mismas condiciones en las que se vaya a realizar la punción) que ayudará a decidir el momento y la profundidad de la punción, así como la orientación de la aguja. Según medidas ecográficas realizadas por nosotros, es preferible sujetar al niño con las piernas flexionadas y dependiendo de si se punciona a 0,5 - a 1 cm por arriba de la sínfisis pubiana, la aguja se introduce verticalmente o con una inclinación caudal de 15°. La introducción de la aguja debe ser rápida; de lo contrario, la penetración en la vejiga es menos probable. La sola presencia de gérmenes es indicativa de ITU. Si hay dificultad para realizar la punción, se practica sondaje vesical, procedimiento que requiere experiencia para evitar lesiones. En la niña para desplazar el himen redundante y visualizar el meato uretral puede utilizarse un hisopo. En el neonato es muy frecuente la fimosis intensa; dado que el meato uretral se encuentra inmediatamente bajo el orificio del prepucio, la introducción de la sonda "a ciegas" es relativamente fácil. Debe despreciarse las primeras gotas de orina. Se considera cultivo positivo $>10^4$ UFC/ml y si la orina se obtiene de la porción media de la micción $>5 \times 10^4$ UFC/ml.

Para la estrategia de la obtención de una muestra adecuada conviene recordar que, tras la irregularidad miccional de los primeros días, el RN suele orinar cada 30-60 minutos, y que en ocasiones interesa comprimir la uretra durante la preparación de los procedimientos invasivos.

En niños de bajo riesgo, en los que se pretende descartar una ITU, la muestra obtenida mediante bolsa, si se realiza con la técnica correcta, es útil como aproximación inicial. Un resultado negativo la descarta, mientras que la positividad del cultivo ($>5 \times 10^4$ UFC/ml) requiere confirmación mediante otro cultivo.

El urinalisis tiene menos valor orientativo que en otras edades, ya que una ligera leucocituria (>10 leucos/ μ l en orina no centrifugada la define mejor que 5 leucos/campo en orina centrifugada) es frecuente durante los primeros días de vida, especialmente en las niñas, y la valoración de los nitritos es menos sensible y específica. Asimismo, la coexistencia de ITU y urinalisis normal es mayor a esta edad. La proteinuria y la hematuria, como signos de inflamación, refuerzan la sospecha de ITU.

La evaluación diagnóstica incluye hemograma, análisis bioquímico básico de sangre (en el neonato la procalcitonina tiene menos valor), hemocultivo y en RN con signos de infección sistémica, estudio del LCR.

La estrategia en cuanto a las exploraciones de imagen es muy dependiente de los antecedentes, las características de la infección (germen, gravedad), el contexto del paciente, la calidad de exploraciones que se hacen (cuidadosos y repetidos estudios ecográficos pueden ser muy definitorios) y sobre todo la experiencia médica. El estudio ecográfico debe hacerse

siempre y de forma precoz. Detectará muchas de las anomalías nefrourológicas (algunas dilataciones obstructivas requerirán derivación urinaria) y orienta sobre el tipo y el momento más adecuados para otras exploraciones de imagen. Su sensibilidad es menor si la vejiga está vacía. En las infecciones no complicadas la ecografía suele ser normal y mostrar solo la nefromegalia inflamatoria. En la candidiasis urinaria puede encontrarse obstrucción del tracto urinario o hiperecogenicidad cortical por trombos fúngicos vasculares.

En el neonato, la pielonefritis tiene un carácter más difuso y las variaciones parenquimatosas son menos evidentes en los estudios mediante Doppler e incluso en la gammagrafía-DMSA (en cuyo menor rendimiento también influye la inmadurez del túbulo proximal); por ello, esta última tiende a realizarse solo en ITU moderadas o graves. Hasta ahora, la cistouretrografía ha sido recomendada tras toda ITU neonatal para detectar reflujo véscoureteral, presente en un 30-51% de casos. La postura más conservadora con respecto al reflujo hace que la tendencia actual sea realizar cistografía solo en el caso de imágenes ecográficas sugestivas o de manifiestas alteraciones gammagráficas. Si la ecografía sugiere obstrucción debe ser valorada por un urólogo pediátrico.

6.5. Tratamiento

Debe ser precoz, tras la obtención de muestras urinarias fiables. Generalmente se recurre a la ampicilina, la gentamicina (niveles antes de la tercera dosis) o la cefotaxima, en combinaciones variables dependiendo del resultado de la tinción de Gram, del estado clínico y la función renal. La antibioterapia parenteral se mantiene durante 7-14 días.

En la candidiasis urinaria están indicados los antifúngicos sistémicos (fluorocitosina o flucanazol, la eliminación urinaria de la anfotericina B es relativamente baja); en algunos casos puede ser necesaria la instilación de anfotericina B en la vía urinaria a través de una sonda de nefrostomía o vesical (50 µg/ml, diluida en agua destilada).

Tras ITU importantes se recomienda profilaxis hasta completar los estudios de imagen, manteniéndose en caso de megauréter o de reflujo grave (grados IV y V). Durante el primer mes de vida debe emplearse amoxicilina o cefalexina (10 mg/kg cada 24 horas). En general se propone una actitud expectante, insistiendo en la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de las recurrencias, más que en el mantenimiento de profilaxis prolongadas.

6.6. Seguimiento y pronóstico

El seguimiento depende del resultado de los estudios de imagen. Si fueron normales, se mantiene un periodo de vigilancia clínica hasta el año de edad, en razón de la frecuencia elevada de recurrencia en el primer año de vida (19-25%). Los cultivos de orina se realizarán ante la sospecha de infección. La gammagrafía se repetirá a los 6-12 meses si la inicial fue claramente patológica. Si no hubo alteración o fue ligera, cuidadosos controles ecográficos pueden ser suficientes. Los reiterados estudios de ecografía-Doppler, que permiten hacer valoraciones no solo estructurales sino dinámicas (peristaltismo y “jet ureteral”, cambios de tamaño de cavidades en relación con el tamaño vesical y la micción...) son, a nuestro juicio, junto con la clínica, las herramientas más importante para tomar decisio-

nes. El pronóstico a largo plazo depende de la repercusión sobre el crecimiento renal y de las anomalías urológicas asociadas.

7. TUBULOPATÍAS CON MANIFESTACIÓN NEONATAL

Algunas tubulopatías pueden manifestarse precozmente, incluso en la época fetal. Deben sospecharse ante alteraciones clínicas y analíticas poco justificadas que no se corrigen con el tratamiento habitual. Suelen ser comunes el retraso de crecimiento intrauterino, a veces acompañado de polihidramnios, la falta de medro, los vómitos, la poliuria y las alteraciones hidroelectrolíticas o del EAB.

Conviene recordar, para evitar retrasos diagnósticos, que los valores analíticos del RN, especialmente los del RNPT, son distintos y que las cifras de potasio y fosfato son elevadas. Asimismo, una interpretación analítica adecuada requiere hacer una consideración global, ya que, por ejemplo, hay situaciones de hipercalcemia que se deben no a un exceso de calcio sino a un déficit de fosfato.

7.1. Síndrome de Fanconi

El fallo del túbulo proximal origina acidosis metabólica hiperclorémica, hipopotasemia, glucosuria, hipofosfatemia, aminoaciduria, proteinuria tubular y raquitismo resistente a la vitamina D. Este síndrome puede aparecer como forma aislada, pero la mayoría de las ocasiones es secundario a alteraciones, generalmente graves, que en el neonato pueden manifestarse con un síndrome de Fanconi de intensidad variable, acompañado de:

- Fallo hepático agudo: galactosemia y tirosinemia tipo I.
- Varón con dismorfia, catarata e hipotonía: síndrome de Lowe (la disfunción tubular suele manifestarse a lo largo del primer año).
- Acidosis láctica, hiperlipidemia y cetone-mia: glucogenosis I y enfermedades mitocondriales.

7.2. Síndrome de Bartter (tipos I, II o IV)

Suele cursar con prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino, polihidramnios importante, poliuria intensa de difícil control, alcalosis metabólica hipoclorémica, hipocaliemia, hiper calciuria, nefrocalcinosis e hiperuri-cemia, y niveles elevados de renina y aldoste-rona. El tipo II puede mostrar transitoriamente hiponatremia, hiper caliemia y acidosis meta-bólica. El tipo IV se acompaña de sordera neu-rosensorial, pero no de nefrocalcinosis.

Debe diferenciarse del “pseudobartter” ocasionado por diuréticos del asa, fórmulas lácteas con déficit de cloro, o por situaciones de pérdida extrarrenal de cloro, como las que ocurren en la fibrosis quística o en algunas alteraciones di-gestivas, en las cuales la cloruria es <10 mEq/l.

También se ha descrito algún caso, durante los primeros días de vida, en neonatos cuya ma-dre tenía hiperemesis y anorexia durante la gestación.

Exige corrección del desequilibrio hidroelec-trolítico y tratamiento con indometacina (0,5-2,5 mg/kg/día), que debe diferirse hasta que el niño tenga una edad postconcepcional a término para intentar disminuir los efectos

secundarios gastrointestinales y renales; es poco efectiva en el tipo IV, mientras que en el tipo II se aconsejan dosis bajas. En ocasiones se añade espironolactona. Las tiacidas están contraindicadas.

7.3. Pseudohipaldosteronismo primario tipo I

La resistencia al mineralcorticoide causa des-hidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, valores urinarios inapro-piadamente altos de sodio y bajos de potasio (y de su gradiente transtubular), junto a cifras elevadas de aldosterona. Existe una forma es-pecialmente grave, aunque infrecuente, en la que la pérdida de sal es generalizada, con dis-trés respiratorio neonatal grave. Con más fre-cuencia son formas transitorias, leves, en mal-formaciones y/o infecciones del tracto urinario. Durante las primeras semanas de vida debe diferenciarse del Bartter II. En contra de lo que ocurre en la hiperplasia suprarrenal congénita, la fludrocortisona y la hidrocortiso-na no son efectivas. Requiere elevadas dosis de sodio, hasta 50 mEq/kg/día en las formas generalizadas, en forma de cloruro y bicarbo-nato, junto con resinas de intercambio iónico para normalizar el potasio. La administración de glucosa junto al sodio en proporción mol a mol permite una mejor absorción digestiva cuando la dosis necesaria es muy alta.

7.4. Hiperparatiroidismo neonatal grave (forma homocigota, o combinación de mutaciones heterocigóticas, de la hiper calcemia familiar benigna)

Presentan hiper calcemia grave (Ca >14 mg/dl, Ca⁺⁺ >1,75 mmol/l), hipocalciuria relativa y valores altos de PTH. Manifestaciones clínicas: hipotonía, vómitos, estreñimiento, poliuria,

osteopenia, fracturas, deformidades óseas y calcificaciones extraesqueléticas. Se trata con expansión de volumen, furosemida, pamidronato y en casos extremos paratiroidectomía.

7.5. Diabetes insípida nefrogénica

El 90% de los casos son varones. El antecedente de polihidramnios no existe, o es poco importante. La insensibilidad a la ADH causa deshidratación, hipernatremia e hipercloremia graves (que la lactancia materna puede mitigar dada su escasa carga renal de solutos), con poliuria, densidad urinaria <1005 e hipostenuria. Suelen presentar irritabilidad que se calma con la ingesta, vómitos frecuentes y estreñimiento. Para disminuir la poliuria debe hacerse una restricción relativa del aporte de sodio, teniendo en cuenta que este es necesario para el crecimiento, y se administra hidroclorotiazida con amilorida (2-4 y 0,3 mg/kg/día, respectivamente).

8. OTRAS NEFROPATÍAS CON MANIFESTACIÓN NEONATAL

8.1. Enfermedad poliquística autosómica recesiva

En su forma más grave se aprecian en el feto riñones de gran tamaño, lisos, simétricos e hiperecócicos, oligo- o anhidramnios, e hipoplasia pulmonar que condicionará importante distrés respiratorio y alto riesgo de neumotórax, junto con fallo renal grave.

8.2. Síndrome nefrótico congénito

Puede tener una base genética, como en el tipo Finlandés, algunos de ellos serán síndro-

micos, o ser la expresión de infecciones congénitas –sífilis, toxoplasmosis o por citomegalovirus (revierten con el tratamiento)–, de alteraciones inmunológicas materno-fetales o de una enfermedad mitocondrial. La pérdida proteica puede iniciarse intraútero y causar oligohidramnios, edema de placenta y las características propias del síndrome nefrótico. En la exploración clínica suele ser llamativa la dehiscencia de las suturas craneales, las fontanelas amplias y la disminución de la consistencia de los cartílagos nasal y auricular.

8.3. Nefroma mesoblástico congénito

Constituye el tumor renal más frecuente del recién nacido y del lactante pequeño. Con frecuencia creciente se diagnostica en el feto. Puede causar hipertensión e hipercalcemia, por secreción de prostaglandinas. En el lactantes <3 meses se observa la forma fibromatosa, que es benigna; mientras que en niños más mayores suele tratarse de la forma celular, atípica, potencialmente maligna. En cualquier caso se realiza nefrectomía.

9. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE INICIO EN EL PERIODO NEONATAL

Las anomalías estructurales, asociadas o no a uropatías, son la causa más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia. Muchos de estos niños van a encontrarse ya en situación de insuficiencia renal, más o menos grave, al nacimiento. El manejo de estos niños es distinto al de la IRA, ya que el objetivo no es revertir el proceso sino evitar o corregir aquellas situaciones agudas que puedan acelerar la progresión de la enfermedad renal.

El diagnóstico suele ser prenatal y eso nos permitirá controlarlos desde el nacimiento. Si se sospecha una uropatía, es necesaria una valoración urológica precoz por si se precisa alguna actuación urgente (sondaje vesical, ureterostomía, pieloplastia...).

Desde el punto de vista nefrológico, los análisis iniciales muestran un ascenso de la creatinina similar a lo que ocurre en la IRA, ya que los primeros valores son semejantes a los maternos y luego irán aumentando hasta estabilizarse en su valor real. Estos niños suelen ser muy poliúricos y tienen un alto riesgo de deshidratación precoz que empeoraría su situación basal. Con frecuencia tienen acidosis y una pérdida salina que es importante corregir, ya que un balance positivo de sodio es fundamental para un adecuado crecimiento. Asegurar una adecuada nutrición desde el primer momento es una prioridad. La lactancia materna es siempre el alimento de elección y debe intentar mantenerse. En los casos más graves en los que sea imposible conseguir un aporte adecuado por vía oral, la nutrición enteral por sonda nasogástrica o gastrostomía debe considerarse precozmente.

Dado que la mayoría de estos niños son poliúricos, es raro que un RN no pueda ser manejado conservadoramente durante el periodo neonatal, aunque tenga filtrados glomerulares muy bajos, y precise un tratamiento sustitutivo crónico que debe ser valorado e iniciado en un centro con experiencia.

Hasta hace poco tiempo, no se planteaba la posibilidad de iniciar una diálisis crónica en niños tan pequeños por motivos éticos. En los últimos años, diversos estudios muestran que,

aunque la mortalidad es hasta cuatro veces mayor que la de los niños que inician diálisis con más de un año de vida, no hay claras diferencias entre los que la inician en el periodo neonatal y los que la inician con más de un mes y menos de un año, con resultados bastante buenos en lo que se refiere a crecimiento, desarrollo psicomotor y resultados posteriores del futuro trasplante. El factor de peor pronóstico en estos niños no parece ser la edad a la que inician la diálisis sino la coexistencia de otras alteraciones patológicas. A pesar de todo, la decisión es difícil y debe ser consensuada con la familia, valorando muy cuidadosamente cada situación y haciendo hincapié en las dificultades y en la dedicación familiar, tanto física como emocional que va a precisar el niño sobre todo durante los primeros años.

En cuanto a la técnica sustitutiva, de elección es la diálisis peritoneal (DP) que podrá ser automática con volúmenes tan bajos como de 60 ml y que permitirá los intercambios rápidos y cortos que generalmente son necesarios. La hemodiálisis es técnicamente posible pero como tratamiento crónico tiene muchos inconvenientes (mala tolerancia hemodinámica, alto porcentaje de infecciones y complicaciones vasculares, dependencia del hospital), por lo que se reservará para periodos cortos en los que por alguna razón no pueda usarse la DP. El trasplante renal será la técnica de elección futura pero habrá que esperar a que el niño alcance un tamaño adecuado tanto en peso como en desarrollo vascular y a que esté correctamente vacunado; en general, en la mayoría de los centros no se trasplanta hasta que el niño tiene más de un año y >10 kg.

10. SEGUIMIENTO NEFROLÓGICO EN RECIÉN NACIDOS DE RIESGO

Algunas situaciones, como las relacionadas con menor número de nefronas por causa prenatal (retraso de crecimiento intrauterino, déficit de vitamina A o de hierro, o diabetes materna) o por prematuridad extrema, por daño renal agudo o por trombosis de vasos renales, requieren un seguimiento a largo plazo, no solamente para valorar el desarrollo estructural y funcional de los riñones, sino para tratar de evitar situaciones de riesgo, como la derivada del excesivo incremento de peso, que pueden favorecer la descompensación renal y el desarrollo del denominado síndrome metabólico. La reducción del número de nefronas, junto a la disfunción de la autorregulación, hace que exista una hiperfiltración y ligero aumento de la PA, que puede incluso cursar con aumento del FG durante los primeros años, pero que puede seguirse de una tendencia a presentar HTA y disminución del FG por glomeruloesclerosis, cuando aumenta la masa corporal, especialmente durante la adolescencia. El incre-

mento de los índices urinarios prot:cr o MAO:cr durante los primeros años de vida tiene importante valor predictivo.

Especial vigilancia se debe mantener en casos de ausencia o anulación funcional de un riñón (agenesia, riñón multiquistico...), dada la relativa frecuencia de anomalías urológicas o alteración del otro riñón, sin olvidar la valoración de los genitales internos en las niñas (síndrome de Rokitsansky-Meyer). La observación de crecimiento y comportamiento funcional vicariantes serán tranquilizadores.

Mención especial al Dr. Roberto Hernández Marco, que ha realizado la revisión externa de este capítulo.

Los criterios y opiniones que aparecen en este capítulo son una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria, sin ser de obligado cumplimiento, y no sustituyen al juicio clínico del personal sanitario.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Andreoli SP. Kidney Injury in the Neonate. En: Polin RA (ed.). Oh W, Guignard JP, Baumgart S. Nephrology and fluid/electrolyte physiology. Neonatology questions and controversies, 2.^a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 285-303.
- Askenazi DJ, Goldstein SL. Enfermedades renales. En: Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR (eds.). Manual de Neonatología, 7.^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 350-76.
- Beetz R. Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate. Curr Opin Pediatr. 2012;24:205-11.

- Flynn JT. Neonatal Hypertension: diagnosis and management. En: Polin R (ed.). *Nephrology and Fluid/Electrolyte physiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 251-65.
- Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24:191-6.
- Kenagy DN, Vogt BA. The Kidney. En: Fanaroff AA, Fanaroff JM (eds.). *Klaus & Fanaroff. Care of the high-risk Neonate*. 6.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 410-31.
- Limwongse C. Syndromes and malformations of the urinary tract. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology*, 6.ª ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 121-56.
- Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, *et al*; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 suppl):e737S-801S.
- Rees L. Management of the neonate with chronic renal failure. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13:181-8.
- Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:221-30.
- Zelikovic I. Hereditary tubulopathies. En: Oh W, Guignard JP, Baumgart S. *Nephrology and fluid/electrolyte physiology. Neonatology questions and controversies*, 2.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 305-34.
- Zurowska AM, Fischbach M, Watson AR, Edefonti A, Stefanidis CJ on behalf of the European Paediatric Dialysis Working Group. Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5). *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1739-48.