

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN EL RECIÉN NACIDO

Elena Pérez González⁽¹⁾, Juan Marín Serra⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Nefrología Pediátrica. UGC de Pediatría. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

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

Pérez González E, Marín Serra J. Evaluación de la función renal en el recién nacido. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:37-51



RESUMEN

Los valores de referencia de función renal en el recién nacido (RN) son orientativos, siendo la repetición en el tiempo y su tendencia las que proporcionan una valoración más fiable.

Los análisis urinarios nos informan con antelación de posibles alteraciones plasmáticas.

La historia familiar, conocer los fármacos administrados a la madre y al RN, la observación de la orina y una exploración clínica meticulosa son el punto de inicio para sospechar una alteración en la función renal del RN.

La tasa de filtración glomerular (TFG) en el RN aumenta más de tres veces para permitir la excreción de residuos nitrogenados tras el aumento de la ingesta de proteínas. El transporte en los túbulos renales cambia significativamente para permitir la acumulación de los nutrientes necesarios para el crecimiento, tales como el potasio y el fosfato.

La creatinina sérica en el RN prematuro (RNPT) inicialmente puede aumentar antes de que se llegue a un estado de equilibrio y no representa necesariamente daño renal.

La glucosuria renal es común en los RNPT antes de las 34 semanas y no representa lesión tubular.

El bicarbonato sérico es generalmente bajo en el recién nacido y puede ser muy bajo en el recién nacido prematuro.

La excreción de agua está limitada por la baja TFG en el RN.

La capacidad de concentración urinaria está limitada debido entre otras cosas, a una cierta resistencia a la hormona antidiurética.

La natriuria es uno de los parámetros más dependientes de la edad gestacional, la edad posnatal, los aportes, la medicación y la patología que presente el RN.

La cistatina C se desarrolla como alternativa prometedora a la creatinina en la valoración de la función renal en el RN, más sensible e independiente de factores externos.

1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo es conocer los procedimientos que permiten hacer una estimación de la función renal en el recién nacido (RN), a partir del análisis de muestras de sangre y orina, refiriendo los valores de normalidad según la edad gestacional (EG) y la edad posnatal (EPN). La diversidad en relación al peso al nacimiento, la EG y la EPN, hace que los valores de referencia sean orientativos; es la repetición en el tiempo y su tendencia, lo que proporciona una valoración más fiable de la función renal. La dificultad en las extracciones sanguíneas y el conocimiento de que los análisis urinarios, consecuencia de los mecanismos de adaptación renal, informan con antelación de posibles alteraciones plasmáticas, aumenta la importancia del estudio de la orina en el RN. El filtrado glomerular (FG) se puede estudiar desde un punto de vista cuantitativo, pero también cualitativo, pues su alteración puede expresarse por hematuria y proteinuria. La función tubular se valora según la porción de la nefrona donde se produce el manejo fundamental de cada soluto. La disminución del FG y la inmadurez tubular, más aún en el prematuro, son “apropiadas” para que el RN pueda mantener su homeostasis necesaria para su rápido crecimiento. El momento de la primera micción, el balance de líquidos, el registro de la presión arterial, una exploración clínica minuciosa, la inspección de la orina, el urianálisis y sedimento, el examen microscópico y una ecografía vesical y renal con Doppler deben formar parte del examen en el RN con sospecha de enfermedad renal.

Las razones para el estudio de la función renal en el RN son diversas. El estudio ecográfico prenatal puede hacer sospechar en el feto pa-

tología nefrourológica (oligohidramnios o polihidramnios, hidronefrosis, riñón hiperecogénico o con quistes, agenesia renal, tumor sólido, vejiga aumentada de tamaño). En otras ocasiones es la necesidad de estudiar al RN con alteración posnatal de su función renal, de origen tanto primario (síndrome nefrótico congénito, ATR proximal, aminoacidurias y glucosurias hereditarias, síndrome de Bartter, hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis, mutaciones activantes o inactivantes del gen del CaSR, síndrome de Gordon, hipomagnesemia aislada o con hipocalcemia secundaria, ATR distal, pseudohipoadosteronismo tipo I, diabetes insípida nefrogénica, síndrome nefrogénico de inapropiada antidiuresis) como secundario, debida a hipoxia-isquemia (principal causa de fallo renal agudo), *shock* de distinta etiología o a la utilización de fármacos. Por último, también se estudia la función renal como parte de la valoración general del bienestar del RN, especialmente en el RN prematuro (RNPT) <35 semanas, por su menor número de nefronas al nacimiento.

2. EL RIÑÓN DURANTE LA VIDA INTRAUTERINA

Las primeras nefronas aparecen alrededor de la novena semana de EG, iniciando la producción de orina entre las semanas 10 y 12. La ecografía transabdominal identifica los riñones entre las semanas 12 y 14 (hiperecogenicidad corticomedular homogénea), aunque por vía transvaginal pueden detectarse anomalías desde las semanas 10 y 11, momento en el que se detecta la vejiga. Como regla general, el riñón crece 1,1 mm por semana de gestación. La diferenciación corticomedular (médula hipoeogénica) debe estar presente a partir de

la semana 18, mientras que la cortical es isoecogénica comparada con bazo-hígado al final del segundo trimestre e hipoecogénica después de la semana 28. La ecografía informa del volumen de líquido amniótico, tanto aumentado (obstrucción intestinal o estados poliúricos: síndrome de Bartter, diabetes insípida nefrogénica o nefroma mesoblástico) como disminuido (síndrome nefrótico congénito o situación de obstrucción bilateral al flujo de orina, como la presencia de valvas uretrales posteriores). La nefrogénesis finaliza en las semanas 32-34, siendo el máximo periodo de formación de nefronas entre las semanas 24 y 30, alcanzando al finalizar aproximadamente un millón por riñón. Enfermedades maternas que predisponen al parto prematuro o restringen la nutrición fetal (estrés, déficit de vitamina A—debe analizarse los niveles a la madre y al RN—, diabetes gestacional), la administración de fármacos antes de finalizar la nefrogénesis y factores perinatales (situaciones de hipoxia-isquemia, distrés respiratorio, hipo-

tensión, sepsis) influyen en el desarrollo renal provocando glomérulos anormales, reducción en el número de nefronas o agenesia renal (Tablas 1 y 2).

3. CUÁNDO INICIAR EL ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL

Intraútero, la placenta hace que los riñones no sean necesarios para la supervivencia del feto. Por esto, cuando se sospecha obstrucción uretral con oligohidramnios, el urianálisis fetal, en casos seleccionados, aporta información útil para conocer la función renal y tomar decisiones conjuntamente con los padres, para permitir la maduración pulmonar (Tabla 3). Al modificarse los valores urinarios con la EG, el análisis de tres muestras de orina separadas 48-72 horas, con cifras progresivamente descendentes—orina hipotónica, baja concentración de Na^+ y Ca^{2+} —indica un pronóstico favorable. En caso de muerte fetal, la autopsia, el

Tabla 1. Fármacos y embarazo

Fármaco	Efecto en el riñón
Aminoglucósidos ^(1,2)	Daño glomerular y tubular (proximal), menor número de nefronas
AINE ⁽²⁾	Daño glomerular y tubular (proximal-distal), insuficiencia renal
Ciclosporina A	Menor número de nefronas
IECA-ARA II ⁽³⁾	Insuficiencia renal, menor número de nefronas
Corticoides	Aumenta actividad $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ ⁽⁴⁾ , aumenta expresión del intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3) y del cotransportador NKCC2 y del NCCT ⁽⁵⁾ , número de nefronas menor o similar ⁽⁶⁾
Furosemida	Retraso en la maduración del asa de Henle (defecto de concentración), menor número de nefronas
Antiepilépticos ⁽⁷⁾	Displasia renal multiquística
Micofenolato	Agenesia/ectopia renal
Adriamicina	Agenesia vesical, hidronefrosis
Ciclofosfamida	Hidronefrosis

⁽¹⁾Pediatr Res. 1991;30:450-6. ⁽²⁾Pediatr Res. 2007;62:307-12. ⁽³⁾ Durante el primer trimestre. ⁽⁴⁾ En RN <1000 g, previene la hiperpotasemia no oligúrica, efecto diurético y natriurético. *Pediatrics*. 1999;104:482-8 y *Pediatrics*. 2000;106:561-7. ⁽⁵⁾ Programación prenatal de hipertensión en el adulto. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295:F29-34. ⁽⁶⁾ *Hypertension*. 2009;54:1115-22. ⁽⁷⁾ *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1054-7.

Tabla 2. Fármacos de uso frecuente en el recién nacido: su efecto en el riñón aumenta con la prematuridad, con su administración previa prenatal o combinada posnatal

Fármaco	Efecto en el riñón
Aminoglucósidos ⁽¹⁾	Aumenta la eliminación de β -2 microglobulina, Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^+ y H_2PO_4^- ; menor número de nefronas
AINE ⁽²⁾	Aumenta la eliminación de β -1 microglobulina, insuficiencia renal
IECA	Hipotensión, insuficiencia renal, menor número de nefronas
Corticoides	Aumenta la reabsorción de HCO_3^- al aumentar la expresión del cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ y del intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3) ⁽³⁾ , reducen la reabsorción de fosfato dependiente de sodio (descenso de la proteína transportadora Na^+/P_i), menor número de nefronas
Furosemida ⁽⁴⁾	Aumento importante en la eliminación de Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} y en menor cantidad de K^+ , HCO_3^- , H_2PO_4^- (acidez titulable) y NH_4^+
Tolazolina ⁽⁵⁾	Hipotensión, insuficiencia renal
Dopamina	Reduce la reabsorción de Na^+ en túbulo proximal (natriuresis), inhibe el intercambiador Na^+/H^+ (aumenta eliminación de bicarbonato) y reduce la reabsorción de fosfato dependiente de sodio
Anfotericina B ⁽⁶⁾	Aumenta eliminación de Mg^{2+}
Vancomicina	Sin efecto ⁽⁷⁾
Cafeína-Teofilina	Aumenta eliminación de H_2O (efecto transitorio), Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} y H_2PO_4^- ; inhibe la vasoconstricción de la arteriola aferente ⁽⁸⁾
Tiroxina	Aumenta actividad Na^+/K^+ -ATPasa, aumenta expresión del intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3), aumenta actividad enzimas mitocondriales

(1) *Pediatr Nephrol.* 2004;19:322-5. El aumento de K^+ y H_2PO_4^- es un efecto tardío y tóxico. (2) El tratamiento con surfactante aumenta los niveles de indometacina. *Pediatr Cardiol.* 2010;31:505-10. (3) *Kidney Int.* 2000;57:1063-71. Facilita la maduración y expresión del NHE8 hacia el NHE3. (4) Causa frecuente de nefrocalcinosis. (5) Se previenen con la administración de dopamina. (6) Nefrotoxicidad evitable con ingesta aumentada de Na^+ . *Pediatr Nephrol.* 2009;24:497-505. (7) Los AINE reducen el aclaramiento de la vancomicina entre un 30-50%. *Clinics.* 2012; 67: 831-7. (8) Posible efecto protector de la teofilina en la IRA post-isquemia. *J Perinatol.* 2013;33:271-7.

cariotipo y los marcadores genéticos (si no se habían realizado previamente) son importantes para futuros embarazos.

(urianálisis, sedimento, osmolaridad y electrolitos para determinación de índices urinarios).

Según la clasificación por EG, conociendo la creatinemia materna parece aconsejable retrasar la valoración de la función renal del RN hasta finales de la primera semana posnatal (del quinto al séptimo día), cuando recibe aportes normales y comienza su ganancia ponderal fisiológica. Ahora bien, en los RN con muy bajo peso al nacimiento o en situaciones patológicas, podría ser necesario desde el primer día de vida un análisis sanguíneo (urea, creatinina, electrolitos, glucosa) y urinario

4. URIANÁLISIS. ASPECTOS PRÁCTICOS

Hasta un 7% de los RN normales no emiten orina hasta pasadas las primeras 24 horas de vida. Su retraso no es motivo de preocupación, pero sí de vigilancia en ausencia de vejiga o masa abdominal palpable o cualquier otro signo o síntoma de enfermedad renal, debiendo revisarse la existencia de un parto “estresante” que pudiera provocar altos niveles de hormona antidiurética y aldosterona. Un chorro miccional

Tabla 3. Concentración de diferentes marcadores asociados a un pronóstico favorable en la función renal en el feto: útiles a partir de las 20 semanas de gestación

	Marcador	Concentración
Sangre fetal	β -2 microglobulina (mg/l) ⁽¹⁾	<5,6
Orina fetal	Sodio (mEq/l)*	<100
	Cloro (mEq/l)	<90
	Calcio (mmol/l)*	<1,2
	Osmolalidad (mOsm/kg)	<200
	β -2 microglobulina (mg/l)	<2
	Proteínas (mg/dl)	<20
	Cistatina C (mg/l) ⁽¹⁾	<1
	N-acetil- β -glucosaminidasa (nmol/ml/h)	<100
Líquido amniótico	Cistatina C (mg/l)	<1

Chevalier RL. Obstructive uropathy: assessment of renal function in the Fetus. En: Polin RA. Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology: neonatology questions and controversies, 2.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 335-59.

⁽¹⁾No se modifica con la edad gestacional.

*Marcadores más estudiados y fiables para predecir el pronóstico renal.

débil “gota a gota” o anuria pasadas 48 horas requieren una ecografía renal y vesical urgente antes de intentar el sondaje uretral (técnica que debe realizarse con el máximo cuidado, haciendo previamente una estimación externa de la profundidad a la que debe introducirse para evitar la perforación de la vía urinaria).

La diuresis mínima de cualquier RN a término (RNT) es 1 ml/kg/hora (0,5 ml/kg/hora en RNPT durante las primeras 48 horas), definiendo la oliguria por debajo de estas cifras. Por otra parte, los límites de la poliuria son más difíciles de establecer, pudiendo establecerse con volúmenes de diuresis mayor de 3-6 o que provoquen un balance negativo. El número de micciones en las primeras semanas de vida es de aproximadamente 10-20 al día, con un volumen por micción de 4-6 ml/kg.

La orina recién emitida de un RN es clara y transparente. Su turbidez puede indicar infec-

ción o presencia de cristales. La coluria (orina de amarillo-marrón a verde-oliva) por aumento de la bilirrubina conjugada puede confundirse con orina hematórica, pero su agitación provoca una espuma amarillenta que no aparece con la hematuria. El depósito de cristales naranja-rojizo en el pañal se debe a ácido úrico y es preciso tranquilizar a la familia, valorar la alimentación y preguntar por antecedentes familiares de gota o litiasis. La *Serratia marcescens* produce un pigmento rojizo (la prodigiosina) que semeja sangre, responsable del “síndrome del pañal rojo”.

Para el urianálisis y el examen al microscopio, debe recurrirse a la bolsa colectora. La densidad específica de la orina del RN no tiene buena correlación con la osmolalidad por la presencia habitual de proteínas o glucosa, siendo deseable su determinación directa. Una proteinuria ligera (<50 mg/dl o $\leq 1+$ por tira reactiva) es un hallazgo frecuente durante los pri-

meros días de vida, siendo en el RNPT cuantitativamente algo mayor, tendiendo a disminuir a finales de la primera semana. La hematuria macroscópica es rara en el periodo neonatal y debe confirmarse en un sedimento urinario.

Si se sospecha infección urinaria (excepcional en los primeros tres días de vida), o cuando la gravedad requiere el inicio inmediato de tratamiento, la orina debe recogerse preferentemente mediante punción suprapúbica guiada por ecografía. Recientemente se ha descrito una nueva técnica para obtener muestras de orina por micción espontánea, basada en maniobras de estimulación de la vejiga y posteriormente de la región lumbar, obteniendo resultados en el 86% de los RN con un tiempo medio para la recogida de muestras de 45 segundos, lo cual evita la molestia y pérdida de tiempo asociadas a la orina recogida por bolsa colectora y sin complicaciones.

Para el análisis bioquímico, “la técnica del algodón” y posterior aspirado con jeringa ha demostrado ser de gran utilidad, poniéndolo en contacto con los genitales e interponiendo un plástico entre algodón y pañal, con el fin de que la orina no sea absorbida. Con esta técnica no se alteran las determinaciones de creatinina, Na^+ , K^+ , Cl^- ni la densidad, aunque se sobrestiman ligeramente las de Ca^{2+} , fósforo y Mg^{2+} , mientras que las de ácido úrico se infravaloran. En caso de necesitar recoger orina minutada, para el cálculo del FG y cuantificar la eliminación de solutos, la mínima variabilidad circadiana a esta edad permite extrapolaciones para los cálculos diarios con orinas recogidas durante 8-12 horas. Debe usarse una bolsa adhesiva con una sonda de alimentación introducida, que permite aspirar la orina de

cada micción y colocar al RN sin pañal sobre un paño verde, para una vigilancia más precisa.

5. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

5.1. Anamnesis

Hasta en un 10% de las anomalías congénitas del riñón y de la vía urinaria (CAKUT), más frecuentes en el sexo masculino, existen otros familiares afectados. Mutaciones del gen *HNF1 β* , con patrón de herencia autosómica dominante AD están asociadas al síndrome RCAD (*renal cysts and diabetes*) caracterizado por hipodisplasia renal con quistes y diabetes tipo MODY.

Debe revisarse la historia obstétrica buscando infecciones congénitas (citomegalovirus o *Treponema pallidum* se asocian a síndrome nefrótico congénito). La diabetes pregestacional tipo 1 mal controlada se asocia al síndrome de regresión caudal y los niveles de Δ -fetoproteína elevados a defectos del tubo neural y de la pared abdominal, a la epidermólisis bullosa y al síndrome nefrótico congénito.

Deben registrarse los fluidos y fármacos administrados en el parto y la puntuación de Apgar, y clasificar al RN de acuerdo a su EG y peso (peso bajo para la EG: menor número de nefronas; peso elevado para la EG: síndromes de Beckwith-Wiedemann y Simpson-Golabi-Behmel).

5.2. Exploración clínica

Podrían hacer sospechar anomalías congénitas renales la presencia de aniridia, surco interglúteo desviado, arteria umbilical única,

musculatura abdominal laxa, hemihipertrofia, pezones supernumerarios, fosita preauricular (valorar también la audición), fístula branquial, hipospadias-epispadias, criptorquidia (coincide con el lado de la anomalía renal) y neumotórax espontáneo. La palpación renal debe hacerse con las manos calientes, aprovechando la hipotonía de la musculatura abdominal del primer y segundo día de vida, y acariciar con los dedos el abdomen con una presión y retirada suaves pero progresivas. La vejiga puede explorarse cuando está aumentada de tamaño. Los pulsos periféricos deben palparse siempre. El edema acompañado de ascitis requiere valoración urgente. La exploración, según la patología que se sospeche, se desarrolla en otros capítulos específicos de patología neonatal.

5.3. Filtrado glomerular

El flujo sanguíneo renal (FSR) aumenta de manera gradual durante todo el desarrollo (el feto destina solo el 3% de su gasto cardiaco en perfundir el riñón, a diferencia del 25% del adulto). La velocidad de filtración glomerular aumenta rápidamente a partir de las 20 semanas, siendo de 10 ml/min/1,73 m² a las 28-30 semanas, para alcanzar una meseta a las 35 semanas de 20-30 ml/min/1,73 m², que se mantiene hasta la semana 40. El riñón fetal tiene una resistencia vascular intrarrenal mayor, especialmente en la arteriola aferente, lo que conduce a un flujo plasmático glomerular muy bajo, siendo esta resistencia mayor en la zona cortical, por lo que hay distribución preferencial del flujo hacia los glomérulos yuxtamedulares.

Tras el pinzamiento del cordón umbilical se produce un aumento en el FSR debido a la dis-

minución de la resistencia vascular renal y al aumento en la presión arterial sistémica, favoreciendo un proceso de filtración glomerular más eficaz. Sin embargo, a pesar de que el RN tiene el número adecuado de glomérulos, la tasa de filtración glomerular (TFG) es de 30 ml/min/1,73 m², debido a que el capilar glomerular tiene una menor superficie de filtración. Dicha TFG depende del FSR, la presión hidrostática intraglomerular, la superficie de filtración del capilar glomerular y la conductividad de la membrana basal glomerular, siendo en el feto y en el RN la baja presión hidrostática en el capilar glomerular el principal factor limitante de la filtración.

En condiciones normales, el FSR y la TFG se mantienen estables en un amplio rango de presiones de perfusión, y cuando cae la presión de perfusión, la capacidad de autorregulación de los vasos renales permite la vasodilatación de la arteriola aferente y la vasoconstricción de la eferente. Sin embargo, en el RN existe una menor respuesta arteriolar a factores vasoactivos como la angiotensina II, y la activación excesiva de los estímulos vasoconstrictores que regulan la hemodinámica renal en el periodo neonatal puede afectar a la maduración del FSR e inducir hipoperfusión renal, lo que puede suceder en situaciones de insuficiencia respiratoria, hipoxemia y asfisia, acidosis metabólica y respiratoria, hiper- e hipotermia y ventilación con presión positiva, así como en respuesta a determinados fármacos.

En la evaluación de la función renal, la creatinina sérica y la depuración de creatinina han sido las medidas más ampliamente utilizadas en la práctica clínica. Ahora bien, la elevada morbilidad precoz de los RN menores de 1000 g, de extremado bajo peso para su edad gesta-

cional (EBPEG), y la exposición a múltiples agentes que afectan a la función renal, dificultan la existencia de unos valores de referencia normales de creatinina para los primeros días de vida. El RN tiene una creatinina en mayor concentración que la madre y los RNPT tienen niveles más altos de creatinina, lo que sugiere que el túbulo proximal del RN reabsorbería creatinina. Cuanto menor es la EG, mayor será la creatinina plasmática antes de que comience a disminuir a un valor estacionario. Los niveles caen rápidamente durante los primeros días, estabilizándose alrededor de 0,4 mg/dl al quinto día en el RNT y el RNPT >30 semanas y algo más tarde en los RNPT <30 semanas, llegando a límites de 0,13-0,7 mg/dl entre los 6 y los 30 días de EPN. Estos datos tienen interés clínico, pues hasta hace poco se pensaba que el aumento de la creatinina en muchos de estos RN indicaba necesariamente una disfunción renal. Además, deben tenerse en cuenta las interferencias analíticas (piruvatos, bilirrubina, ácido ascórbico, cefalosporinas...), frecuentemente presentes en RN enfermos, con el método habitual de medida en los laboratorios de nuestro país (Jaffé).

La estimación de la función glomerular no debe basarse únicamente en la determinación de creatinina, sino que debe ir acompañada de la estimación del FG mediante una ecuación. Las ecuaciones basadas en la creatinina no deberían utilizarse en aquellas situaciones en las cuales la función renal no sea estable (fracaso renal agudo, pacientes críticos). Habitualmente, y a pesar de las limitaciones ya expuestas, en neonatos se ha utilizado la fórmula clásica de Schwartz (véase el capítulo correspondiente) con un valor de la constante K de 0,33 en el RNPT y de 0,45 en el RNT.

Sin embargo, en la actualidad los métodos de determinación de la creatinina se estandarizan al de referencia (IDMS), resultando unos valores aproximadamente un 20-30% más bajos que con las determinaciones clásicas con las que se estimaron las ecuaciones descritas, no disponiendo en la actualidad de ecuaciones de estimación con creatinina estandarizada para niños menores de un año, lo que limita la comparación con los valores de referencia de normalidad realizados con métodos clásicos.

5.4. Valoración de la función del túbulo renal proximal (TP)

El aumento del FG que ocurre desde el nacimiento se acompaña de un aumento “paralelo” de las funciones tubulares para evitar pérdidas de agua y solutos por orina. La $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ situada en la membrana basolateral a lo largo de todos los segmentos de la nefrona es la responsable de la mayoría del transporte activo transcelular de sustancias acopladas a la reabsorción de Na^+ . Su actividad es proporcional a la EG, lo que explica la menor capacidad de reabsorción en RNPT <32 semanas.

Glucosuria

En el RNPT <30 semanas, un menor número de transportadores (SGLT1 y SGLT2) y la menor actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ hacen que la glucosuria sea frecuente pero a muy baja concentración, detectándose por métodos de laboratorio. Aparece en los primeros 15 días de vida y desaparece a partir de las 34 semanas de EG, cuando la reabsorción tubular de glucosa es semejante a la del adulto (>99%). Las glucosurias graves acompañan a infecciones o

aumento en el aporte por nutrición parenteral. La asociación con diarrea acuosa debe hacernos sospechar un síndrome de malabsorción intestinal glucosa-galactosa.

Bicarbonaturia

La mayoría del HCO_3^- plasmático filtrado se reabsorbe en el TP (80-85%), capacidad que se encuentra disminuida con un menor umbral renal (UR) cuanto menor es la EG. Esto explica que el HCO_3^- esté bajo en el RNT (UR de 21 mEq/l) y aún más bajo en el RNPT (UR de 18 mEq/l) o con peso al nacimiento <1300 g (UR de 14 mEq/l). Cuatro mecanismos de transporte activo regulan la capacidad de reabsorber HCO_3^- y secretar H^+ : la H^+ -ATPasa, el cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (único localizado en la membrana basolateral), el intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3) y el transporte de Na^+ acoplado a iones orgánicos; en todos ellos, existe una maduración progresiva de su actividad. La amoniogénesis necesaria para producir HCO_3^- depende de la captación por el TP de glutamina y de su vía metabólica mitocondrial; ambos procesos están disminuidos en el RN y más aún en el RNPT. Diferentes fármacos influyen en la capacidad de reabsorber HCO_3^- (Tabla 2).

Ácido úrico

El ácido úrico (AU) atraviesa fácilmente la placenta, por lo que la hiperuricemia materna transmitida al feto y al RN no es necesariamente perjudicial para él (capacidad antioxidante). Los riñones son responsables del 80% de su eliminación; modificaciones del FG, de la reabsorción (transportador URAT-1 luminal, que facilita la reabsorción de Na^+ y AU) o de la secreción tubular (inhibida por el ácido láctico y el β -hidroxibutirato) provocan cambios de la uricemia y la uricosuria (Tabla 4). El líquido extracelular influye en el manejo renal del AU; su aumento (por ejemplo, SIADH) eleva la uricosuria (acoplada a la eliminación de Na^+) y reduce la uricemia; la hipovolemia produce el efecto contrario. La hipoxia perinatal aumenta la uricemia por una mayor producción con menor eliminación. La uricosuria aumentada del RNPT, agravada por el uso de diuréticos, facilita la nefrocalcinosis.

Fosfaturia

El RNT, y mucho más el RNPT, necesita un balance positivo de fosfato para su adecuado crecimiento y explica que sus concentraciones séricas sean más altas que en cualquier otra época de la vida (RNT: 5,6-8,4 mg/dl, RNPT: 4-8 mg/dl). Para que esto ocurra, la fosfatemia se

Tabla 4. Valores normales de la uricemia y la uricosuria (media \pm DE), según EG en las primeras 24 horas de vida

	29-33 sem	34-37 sem	38-40 sem
Peso al nacimiento (g)	1376 \pm 312	1880 \pm 330	2926 \pm 340
Uricemia (mg/dl) ⁽¹⁾	7,71 \pm 2,65	6,04 \pm 2,19	5,19 \pm 1,57
Uricosuria (mg/dl de FG)	4,80 \pm 2,23	2,81 \pm 0,93	1,69 \pm 0,84

Stapleton FB. Renal uric acid clearance in human neonates. J Pediatr. 1983;103:290-4.

⁽¹⁾Útil en la asfisia perinatal. Disminuye progresivamente hasta las 3,1 \pm 1,9 sem de edad posnatal, independiente de la EG.

mantiene próxima al UR consecuencia de un proceso de reabsorción activa y saturable mediada por el cotransportador luminal $2\text{Na}^+-\text{P}_i-\text{II}_c$. Con altos aportes de fósforo (alimentación con fórmula adaptada) aumenta la fosfatúria (RTP del 80%) y con bajos aportes o con hipofosfatemia, la fosfatúria se aproxima a cero. En situaciones de acidosis metabólica, propias del RNPT durante las 2-3 primeras semanas, se moviliza fósforo del hueso y aumenta la fosfatúria, lo que permite aumentar la eliminación de ácido titulable por el túbulo distal.

5.5. Valoración de la función del asa de Henle y túbulo distal (TD)

Manejo del sodio

La reabsorción del sodio ocurre a lo largo de toda la nefrona, aunque alrededor del 65% de la carga filtrada le corresponde al TP a través de un proceso muy activo y de alto consumo energético. En adultos, la excreción fraccional de sodio (EFNa) es <1%. En el feto se excreta una proporción alta del Na^+ filtrado; en el RNPT <30 semanas la EFNa es >5%, mientras que en el RNT es del 1% o menor a los 3-5 días de vida. Durante la primera semana, debido a la menor filtración glomerular y a una bomba de Na^+ parcialmente operativa, se reabsorbe menos Na^+ en el TP; esto conduce a mayor carga de Na^+ hacia la porción distal. La actividad de la $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ en la rama gruesa del asa de Henle aumenta aproximadamente cuatro veces durante la maduración posnatal. En el adulto, la vasopresina aumenta la tasa de reabsorción de ClNa en la rama ascendente gruesa, pero no en neonatos. El túbulo contorneado distal del adulto reabsorbe solo el 5% del Na^+ filtrado, pero las tasas de transporte de Na^+ son mayores en neonatos. Por lo tanto,

este segmento es, al menos en parte, responsable de la natriuresis en el RN. El conducto colector cortical es el segmento de la nefrona responsable de la modulación final del transporte de Na^+ bajo el control de la aldosterona. En el RNPT hay una escasa respuesta a la aldosterona durante los primeros días, lo que conlleva alta natriuria y EFNa que llega a ser hasta del 6% en el RNPT ≤ 28 semanas de EG durante los primeros días. Durante la segunda semana de vida mejora la reabsorción proximal de Na^+ , reduciendo la carga distal, logrando así ser mejor manejada por el túbulo; aunque en RNPT <35 semanas continua un balance negativo de sodio en este periodo. Posteriormente, la necesidad de un balance positivo hace que se reduzca la natriuria drásticamente. Las tasas de ClNa son también reguladas por la actividad de la renina plasmática, que responde apropiadamente a los cambios en el volumen intravascular del feto, del RNPT y del RNT. En los RN, la actividad de la renina plasmática varía inversamente con alteraciones en la ingesta de sodio en la dieta. La EFNa y los índices de función renal suelen ser de utilidad pronóstica, pero necesitan ser interpretados con precaución en RNPT y en aquellos tratados con diuréticos, aminofilina o recambio salino, estando además disminuidos en la hipovolemia.

Manejo del potasio

El K^+ atraviesa de forma activa la placenta, pues el feto y el RN requieren un balance positivo para su crecimiento. Al TD llega solo el 10% de todo el K^+ filtrado, pero es aquí donde se produce la regulación de su eliminación. La secreción de K^+ ocurre en las células principales a través de un canal específico, cuyo número es proporcional a la EG, y está facilitada por

el voltaje negativo luminal generado por la reabsorción de Na^+ consecuencia de la acción de la $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$. La aldosterona aumenta la actividad de la $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ y el número de canales de Na^+ , y aunque el RNPT tiene cifras de aldosterona más elevadas que el RNT, existe una resistencia a su acción. El gradiente transtubular de potasio (GTTK) no influenciado por el FG es un índice de actividad de la aldosterona; cifras inferiores a lo normal indican hipo- o pseudohipoaldosteronismo (Tabla 5). Esta menor capacidad de eliminar K^+ del RNPT es relevante en situaciones de exceso de K^+ , y alcanza cifras semejantes al RNT a las 2-3 semanas de edad. Las células intercaladas regulan el transporte de $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$, pero en situaciones de hipopotasemia, acidosis metabólica o pérdida renal de Na^+ reabsorben K^+ por aumento de la actividad de la $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ luminal; esta capacidad aumenta hasta las 31 semanas de EG.

Manejo del calcio y magnesio

Al nacer, la calcemia disminuye, más en el RNPT, al igual que la calciuria, reabsorbiéndose casi todo el Ca^{2+} filtrado, estabilizándose ambas a finales de la primera semana. La regulación del calcio urinario se produce en el TD y colector donde se reabsorbe el 10-15% del filtrado, mediante canales epiteliales específicos (TRPV5 y TRPV6), conociéndose poco de su

actividad en la época neonatal. Durante los dos primeros meses de vida, los valores normales de calciuria, referidos clásicamente por el cociente calcio:creatinina (mg:mg) son $<0,8$ en RNPT y $<0,4$ en RNT, si bien ambos valores dependen del balance de Ca^{2+} corporal y del aporte de Na^+ .

Del Mg^{2+} plasmático, solo la fracción no ligada a proteínas (UfMg), que aumenta con la EG, se filtra en el glomérulo (UfMg: 52% en RNPT <30 semanas y 62% en RNT), eliminándose por orina menos del 2% del Mg^{2+} filtrado, lo mismo en RNT que en RNPT (Tabla 6). El desarrollo madurativo, tanto de la paracelina 1 (responsable de la reabsorción pasiva paracelular en el asa de Henle) como del canal específico TRPM6 en el TD, requiere más estudios.

Mecanismos de acidificación distal

El TD acidifica la orina secretando H^+ en forma de ácido titulable (sales de fosfato), pero fundamentalmente por la eliminación de amonio (NH_4^+). A este nivel, la H^+-ATPasa cataliza el paso del H^+ del citoplasma a la luz tubular (estimulada por la aldosterona) y el amoniaco (NH_3) pasa a la luz tubular por canales específicos. El RNPT tiene limitada su capacidad de eliminar ácido titulable, resistencia a la acción de la aldosterona, pero sobre todo un incompleto desarrollo de la capacidad de eliminar

Tabla 5. Valores normales del GTTK en el RN (media \pm DE), según EG y EPN⁽¹⁾ y en lactantes⁽²⁾ (mediana, percentil 3-97)

	RNPT <30 sem	RNPT ≥ 30 sem	RNT	Lactantes
1.ª sem de EP	3,73 \pm 1,32	6,55 \pm 2,71	11,15 \pm 3,68	7,8 (4,9-15,5)
2.ª sem de EP	7,77 \pm 3,60	Similar al RNT	11,92 \pm 2,92	

$$\text{GTTK} = \text{K}_{\text{orina}} \times \text{Osmolalidad}_{\text{plasma}} / \text{K}_{\text{plasma}} \times \text{Osmolalidad}_{\text{orina}}$$

⁽¹⁾Nako Y. Transtubular potassium concentration gradient in preterm neonates. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:880-5. ⁽²⁾Rodríguez-Soriano J. Transtubular potassium concentration gradient: a useful test to estimate renal aldosterone bio-activity in infants and children. *Pediatr Nephrol.* 1990;4:105-10.

Tabla 6. Valores normales de calciuria y magnesuria según EG (mediana, percentil 3-97)

	<30 sem ⁽¹⁾	30-34 sem ⁽¹⁾	≥35 sem ⁽²⁾
EFMg (%)	1,60 (0-4,1) ⁽³⁾	1,21(0,6-11,3)	1,66 (0,3-8,2)
Mg:Cr (mg:mg)	0,01 (0-0,14)	0,015 (0-0,15)	0,02 (0,02-0,14)
Ca:Cr (mg:mg)	0,06 (0,01-0,37)	0,036 (0,01-0,85)	0,05 (0,002-0,52)

$$\text{EFMg (\%)} = \text{Mg}_{\text{orina}} \times \text{Creatinina}_{\text{plasma}} / \text{Mg}_{\text{plasma ultrafiltrable}} \times \text{Creatinina}_{\text{orina}}$$

⁽¹⁾Edad posnatal media de 8,7 días. ⁽²⁾Edad posnatal media de 6,8 días. ⁽³⁾Media (intervalo).

Ariceta G, Rodríguez-Soriano J, Vallo A. Magnesium homeostasis in premature and full-term neonates. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:423-7.

amonio que se mantiene durante la época de lactante.

Concentración y dilución de la orina: manejo del agua

La aquaporina 1 se expresa tanto en las superficies luminal como basolateral de las células del TP, proporcionando una alta permeabilidad para la reabsorción de agua. Su expresión en el TP neonatal es menor que en los adultos, por lo que la permeabilidad al agua es menor en el neonato. Sin embargo, la permeabilidad al agua transepitelial es más alta debido al hecho de que las células de los TP neonatales son más pequeñas y el compartimento intracelular proporciona muy poca resistencia al movimiento del agua.

La rama ascendente gruesa y el túbulo contorneado distal, que comprenden el segmento dilucional, reabsorben ClNa y son impermeables al agua, procesos que son esenciales para la generación de orina concentrada y diluida. La capacidad de la rama gruesa ascendente para reabsorber ClNa es menor en el RN, contribuyendo a la incapacidad del neonato para concentrar la orina.

En el RN, la excreción de agua libre está generalmente limitada por la baja TFG y la entrega

limitada subsiguiente de fluido distal al segmento dilucional. Este segmento es capaz de reabsorber soluto para diluir la orina de modo que el RN puede excretar la orina con una osmolaridad de 50 mOsm/l de agua. Otro factor que limita la capacidad de concentrar la orina es la escasa respuesta de las células principales del conducto colector a la hormona anti-diurética (ADH), aun con secreción de cantidades adecuadas de ADH por la hipófisis fetal y neonatal. El gradiente osmótico en la médula renal se compone de urea y cloruro de sodio. La concentración de urea en la médula renal neonatal está limitada, en parte, por la baja ingesta de proteínas de la dieta y el alto volumen de fluidos normalmente ingeridos. Por todo lo anterior, el RNT es capaz de concentrar la orina en las dos primeras semanas de vida en torno a 600-800 mOsm/l, siendo inferior en el RNPT.

6. NUEVOS MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL

Existen biomarcadores urinarios que pueden proporcionar un medio más precoz que la creatinina para la detección temprana de la toxicidad renal del TP. McWilliam observa aumento significativo en tres biomarcadores urinarios de lesión renal durante el tratamiento

con múltiples dosis de gentamicina: la *Kidney Injury* molécula 1 (KIM 1), la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y la N-acetil-BD-glucosaminidasa (NAG). La NGAL parece predecir la insuficiencia renal mucho antes que la creatinina sérica y puede mejorar los resultados en neonatos críticamente enfermos con enfermedad renal aguda (IRA). Recientes estudios han valorado la utilización de valores bajos de nitrato en orina asociados con lesión renal aguda en la población pediátrica incluso cuando los valores de Cr son normales.

Dos de los biomarcadores más prometedores de IRA son la interleucina-18 (IL-18) y la cistatina C (uCysC), ambas en la orina. La IL-18 es una citoquina proinflamatoria de 18 kDa que se produce en el TP y se libera en la orina después de la escisión por la caspasa-1, elevándose 24-48 horas antes de la IRA manifiesta. La uCisC se reabsorbe y cataboliza en el TP, sin que se encuentren en la orina en cantidades significativas, por lo que su aparición en orina puede deberse a lesión tubular renal.

Durante la última década, la cistatina C plasmática (pCysC), se ha desarrollado como una alternativa prometedora a la creatinina sérica para la estimación de la TFG, con una sensibilidad diagnóstica mayor e independiente de la

masa muscular y la composición corporal. En la actualidad, una mejor estimación de la TFG en los niños puede ser consecuencia del empleo de la pCysC por sí sola o en combinación con la creatinina y/o la urea. La cistatina C fetal puede ser un predictor útil de la función renal después del parto, al no atravesar la barrera placentaria. Aunque es preciso determinar con mayor precisión los percentiles de cistatina C plasmática según la EPC y la EPN, Ji-Hyun Lee y colaboradores han proporcionado valores de pCysC en neonatos sanos durante los primeros 30 días de vida, evidenciando para RNPT con una edad posconcepcional de <28-32 semanas una disminución gradual de la pCisC de $1,60 \pm 0,21$ en los primeros tres días a 1,50 mg/l al cuarto-sexto días de vida, aumentando posteriormente de modo gradual hasta los 22-30 días (Tabla 7).

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.

Tabla 7. Valores de cistatina C sérica en RN durante los primeros 30 días de vida según la EG

EG	EPN (días)	Rango	Límite inferior	Límite superior
≤28 (n = 15)	0-3	1,2-2,1	1,18 (1,02-1,34)	2,02 (1,86-2,18)
	4-6	1,3-2,3	0,99 (0,75-1,23)	2,11 (1,87-2,35)
	7-10	1,2-2,4	0,90 (0,53-1,28)	2,55 (2,16-2,92)
	11-15	1,5-2,2	1,35 (1,15-1,56)	2,39 (2,18-2,60)
	22-30	1,4-2,5	1,20 (0,86-1,54)	2,83 (2,50-3,17)
29-32 (n = 40)	0-3	0,3-2,1	1,01 (0,88-1,14)	2,11 (1,99-2,24)
	4-6	1,1-1,9	1,12 (0,98-1,25)	1,95 (1,82-2,09)
	7-10	1,2-2,4	1,18 (1,03-1,33)	2,31 (2,16-2,47)
	11-15	1,4-2,4	1,27 (1,08-1,46)	2,48 (2,29-2,66)
	16-21	1,3-2,8	1,06 (0,89-1,23)	2,29 (2,12-2,46)
	22-30	1,4-2,3	1,31 (1,15-1,47)	2,37 (2,21-2,53)
33-36 (n = 72)	0-3	1,2-2,5	1,18 (1,10-1,27)	2,17 (2,08-2,25)
	4-6	1,1-2,1	1,15 (1,04-1,27)	2,20 (2,09-2,32)
	7-10	1,0-2,2	1,07 (0,95-1,18)	2,32 (2,20-2,43)
	11-15	1,1-2,2	1,25 (1,11-1,40)	2,19 (2,05-2,33)
	16-21	1,4-2,2	1,38 (1,26-1,50)	2,23 (2,11-2,35)
	22-30	1,3-2,1	1,19 (1,07-1,31)	2,08 (1,96-2,21)
≥37 (n = 119)	0-3	0,9-2,9	1,01 (0,93-1,10)	2,28 (2,19-2,36)
	4-6	0,5-2,1	0,92 (0,84-0,99)	1,92 (1,85-2,00)
	7-10	1,0-2,0	1,06 (0,99-1,13)	1,96 (1,89-2,03)
	11-15	1,1-2,2	0,97 (0,85-1,10)	2,12 (2,00-2,25)
	16-21	1,1-2,2	0,88 (0,70-1,05)	2,21 (2,04-2,39)
	22-30	1,0-2,4	0,80 (0,56-1,04)	2,33 (2,09-2,57)

Lee JH, Hahn WH, Ahn J, Chang JY, Bae CW. Serum cystatin C during 30 postnatal days is dependent on the postconceptional age in neonates. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1073-8.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bariciak E, Yasin A, Harrold J, Walker M, Le-page N, Filler G. Preliminary reference intervals for cystatin C and beta-trace protein in preterm and term neonates. *Clin Biochem.* 2011; 44: 1156-9.
- Baum M, Gattineni J, Satlin LM. Postnatal renal development. En Seldin and

- Giebisch's The kidney: physiology and pathophysiology. 5ª ed. New York: Academic Press-Elsevier; 2013. p. 911-31.
- Filler G, Lepage N. Cystatin C adaptation in the first month of life. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 991-4.
 - Hamm LL, Alpern RJ, Preisig PA. Cellular mechanisms of renal tubular acidification. En Seldin and Giebisch's The kidney: physiology and pathophysiology. 5ª ed. New York: Academic Press-Elsevier; 2013. p. 1917-78.
 - Hernández R, Fons J, Núñez F. Patología renal más frecuente en el recién nacido. En García Nieto V y Santos F. *Nefrología Pediátrica.* 1ª ed. Madrid: Aula Médica; 2000. p. 403-18.
 - Herreros ML, González N, Tagarro A, Pérez B, de la Serna M, Contreras MT, et al. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child.* 2013; 98: 27-9.
 - Li Y, Fu C, Zhou X, Xiao Z, Zhu X, Jin M, et al. Urine interleukin-18 and cystatin C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 851-60.
 - Mian AI, Du Y, Garg HK, Caviness C, Goldstein SL, Bryan NS. Urinary nitrate might be an early biomarker for Pediatric acute kidney injury in the Emergency Department. *Pediatr Res.* 2011; 70:203-7.
 - Miranda JJ, Rob H, Steegers EAP, Arends LR, Lequin M, Moll HA, et al. Kidney growth curves in healthy children from the third trimester of pregnancy until the age of two years. The Generation R study. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 289-98.
 - Mussap M, Degrandi R, Fravega M, Fanos V. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine Neutrophil gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:70-2.
 - Quigley R. Developmental changes in renal function. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24: 184-90.
 - Vieux R, Fresson J, Guillemin F, Hascoet JM. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96: F290-5.
 - McWilliam SJ, Antoine DJ, Sabbiseti V, Turner MA, Farragher T, Bonventre JV, et al. Mechanism-Based Urinary Biomarkers to Identify the Potential for Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity in Premature Neonates: A Proof-of-Concept Study. *PLoS One.* 2012;7(8):e43809. doi: 10.1371/journal.pone.0043809. Epub 2012 Aug 24.