

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. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Pérez González E, Marín Serra J. Evaluación de la función renal en el recién nacido.

Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:43-60.



RESUMEN

- Los valores de referencia de función renal en el RN son orientativos, siendo la repetición en el tiempo y su tendencia las que proporcionan una valoración más fiable.
- Los análisis urinarios 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 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 EG, la edad posnatal, los aportes, la medicación y la patología que presente el RN.
- Todos los RN con menor dotación de nefronas necesitan un seguimiento coordinado entre el nefrólogo y el pediatra de Atención Primaria. Las exploraciones a realizar, su frecuencia y el tiempo de seguimiento dependerán del mayor o menor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.
- 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.

Studying the renal function in the newborn

ABSTRACT

- The renal function reference values in the newborn are indicative, being the repetition in time and its tendency, those that provide a more reliable valuation.
- Urinary analyses report with anticipation of possible plasma alterations.
- Family history, know the drugs administered to the mother and the newborn, observation of urine, and a meticulous clinical examination are the starting point to suspect an alteration in the renal function of the newborn.
- The glomerular filtration rate after birth, increases more than three times within the first 4 weeks of life -slower in the most premature- to allow excretion of the primary nitrogenous waste product, urea, after increased protein intake with food. This high filtration rate then obligates the renal tubules to reabsorb a large amount of sodium, potassium and phosphorous to remain in fluid balance, necessary for growth.
- The plasma creatinine concentration in the newborn is elevated at birth (first 24 hours), reflecting the maternal creatinine concentration. In preterm infants further increases transiently to reach a peak value between the second and fourth days of postnatal life, more important the more premature, and does not necessarily represent acute kidney injury.
- Glycosuria is common in preterm neonates born before 34 weeks and does not necessarily represent tubular damage.
- The plasma bicarbonate threshold is low in the term infant (approximately 21 mEq/L) and lower in the premature (approximately 18 mEq/L).

- Water excretion is limited for the low glomerular filtration rate.
- The ability of urine to concentrate is limited, among other things, to a partial resistance to the action of aldosterone.
- Sodium excretion depends primarily on gestational age, postnatal age, inputs, drugs and illness presented by the newborn.
- Every newborn with a decrease in the nephron endowment, need coordinated follow-up between Pediatric Nephrologist and Primary Care Pediatrician. There are not yet any evidence-based screening approaches, so their frequency and monitoring will depend on a high suspicion for kidney dysfunction and frequently assess risk of chronic kidney disease.
- Though newer markers of glomerular function are gaining increasing traction in the clinical realm, the most prominent of which is currently serum cystatin C, creatinine nonetheless remains an important player in the scientific evolution of glomerular filtration rate (GFR) estimation.

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 con el 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 **peso diario**, un **balance hídrico frecuente (cada 6-8 horas) y acumulado cada 2-3 días**, 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 ecográfi-

co prenatal puede hacer sospechar en el feto patología nefrourológica (oligohidramnios o polihidramnios, hidronefrosis, riñón hipercogénico 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, acidosis tubular renal [ATR] proximal, aminoacidurias y glucosurias hereditarias, síndrome de Bartter tipo I y II, hipomagnesemia familiar con hiper calciuria 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 **daño** 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, con menor **dotación** de nefronas al nacimiento.

Debe planificarse, y de forma conjunta, con el pediatra de Atención Primaria, el seguimiento de todos aquellos RN con una menor dotación de nefronas. El registro del peso, talla, índice de masa corporal y presión arterial, la realización de diferentes exploraciones complementarias (proteinuria-albuminuria en primera orina de la mañana, creatinina-cistatina C en sangre, monitorización ambulatoria de la presión arterial, medición del volumen renal por ecografía ajustado a la superficie corporal) y su frecuencia, así como el tiempo de seguimiento, dependerá del mayor o menor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.

2. EL RIÑÓN DURANTE LA VIDA INTRAUTERINA

Las primeras nefronas aparecen alrededor de la 9.^a semana de EG, iniciando la producción de orina entre la 10.^a-12.^a semanas. La ecografía transabdominal identifica los riñones entre las 12-14 semanas (hipercogenicidad córtico-medular homogénea), aunque por vía transvaginal pueden detectarse anomalías desde las 10.^a-11.^a semanas, momento en que se detecta la vejiga. Como regla general, el riñón crece 1,1 mm por semana de gestación. La diferenciación córtico-medular (médula hipoecogénica) debe estar presente a partir de la 18.^a semana, mientras que la cortical es isoecogénica comparada con bazo-hígado al final del segundo trimestre e hipoecogénica después de las 28 semanas. La ecografía informa del volumen de líquido amniótico, tanto aumentado (obstrucción intestinal o estados poliúricos: síndrome de Bartter, síndrome nefrótico congénito, diabetes insípida nefrogénica o nefroma mesoblástico) como disminuido (en situación de obstrucción bilateral al flujo de orina, como en la presencia de valvas uretrales posteriores). La nefrogénesis finaliza **alrededor de las 36** semanas, siendo el máximo periodo de formación de nefronas entre las semanas 24.^a y 30.^a, 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 –deben analizarse los niveles a la madre y al RN–, diabetes gestacional, **preeclampsia**), la administración de fármacos antes de finalizar la nefrogénesis y factores perinatales (situaciones de hipoxia-isquemia, distrés respiratorio, hipotensión, sepsis, **iatrogenia por catéter en arteria umbilical**) influyen en el desarrollo renal provocando glomérulos anormales, re-

ducción en la **dotación** de nefronas o agenesia renal (**Tablas 1 y 2**).

Hasta el desarrollo de la placenta en la 9.^a semana –inicio del periodo embrionario–, la nutrición fetal en las primeras 8 semanas ocurre directamente a través de la madre. Esto explica la cada vez mayor importancia que se da a la salud materna no solo en este periodo fetal, sino incluso antes de la concepción; de ahí la frase de J. Stephenson et al.: “A woman who is healthy at the time of conception is more likely to have a successful pregnancy and a healthy child”.

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 (recogido por punción percutánea de la vejiga), 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+} – indican un pronóstico favorable. En caso de muerte fetal, la autopsia, el cariotipo y los marcadores genéticos (si no se habían realizado previamente) son importantes para futuros embarazos.

Según la clasificación por EG, conociendo la creatininemia materna, parece aconsejable **dejar que transcurran los primeros 7-10 días de adaptación neonatal para realizar la valoración de la función renal**, cuando recibe el RN

Tabla 1. Fármacos y embarazo

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

^a Durante el primer trimestre.

^b En RN <1000 g, previene la hiperpotasemia no oligúrica, efecto diurético y natriurético.

^c Programación prenatal de hipertensión en el adulto.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; **ARA II:** antagonista del receptor de la angiotensina II; **IECA:** inhibidores de la enzima convertidor de la angiotensina.

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
Aminoglucoósidos^a	Aumenta la eliminación de β -2 microglobulina, Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^+ y H_2PO_4^- ; menor número de nefronas
AINE^b	Aumenta la eliminación de α -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); reducen la reabsorción de fosfato dependiente de sodio (descenso de la proteína transportadora Na^+-P_i)
Furosemida^d	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^e	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^f	Aumenta eliminación de Mg^{2+}
Vancomicina	Sin efecto ^g
Cafeína-teofilina	Aumenta eliminación de H_2O (efecto transitorio), Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} y H_2PO_4^- ; bloqueo del efecto vasodilatador intrarrenal de la adenosina sobre la arteriola eferente inducido por hipoxia^h
Tiroxina	Aumenta actividad $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$, aumenta expresión del intercambiador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3), aumenta actividad enzimas mitocondriales

^a El aumento de K^+ y H_2PO_4^- es un efecto tardío y tóxico.

^b El tratamiento con surfactante aumenta los niveles de indometacina.

^c Facilita la maduración y expresión del NHE8 hacia el NHE3.

^d Causa frecuente de nefrocalcinosis.

^e Se previenen con la administración de dopamina.

^f Nefrotoxicidad evitable con ingesta aumentada de Na^+ .

^g Los AINE reducen el aclaramiento de la vancomicina entre un 30-50%.

^h Efecto protector de la cafeína-teofilina en el daño renal agudo.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; **IECA:** inhibidores de la enzima conversor de la angiotensina.

aportes **nutritivos** normales **por vía enteral** y comienza su ganancia ponderal fisiológica. Ahora bien, en los RN con muy bajo peso al nacimiento o en situaciones patológicas, **incluyendo el riesgo de infección**, podría ser necesario desde el primer día de vida un análisis sanguíneo (urea, creatinina, electrolitos, glucosa) y urinario (urianálisis, sedimento,

osmolaridad, electrolitos para determinación de índices urinarios).

Ajustar la creatinina en función del volumen circulante y peso del RN puede ayudar a diferenciar el aumento de la creatinina por afectación de la función renal, de la debida a cambios agudos de peso corporal.

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

^a No se modifica con la edad gestacional.

^b Marcadores más estudiados y fiables para predecir el pronóstico renal posnatal.

4. URINANÁLISIS. ASPECTOS PRÁCTICOS

Un 7% de 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 débil “gota a gota” o anuria pasadas 48 horas requieren una ecográfica urgente renal y vesical 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 perforación de la vía urinaria).

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

La diuresis mínima de cualquier RN a término (RNT) es 1 ml/kg/h (0,5 ml/kg/h en RNPT durante las primeras 48 horas); por debajo de estas cifras existe oliguria. Por otra parte, los límites de la poliuria pueden establecerse con volúmenes de diuresis mayor de 3 ml/kg/h en RNT y mayor de 6 ml/kg/h en el RNPT.

Los valores normales del volumen urinario correspondiente a 100 ml de FG es de 9-10% en los RNPT <32 semanas de EG, de un 7% a las 34 semanas y de un 5% de 36 a 38 semanas, siendo en los RN >38 semanas de alrededor del 3%. Debe tenerse en cuenta que el volumen de diuresis es “ingesta dependiente”. El número de micciones, en los primeros 15 días de vida es de aproximadamente 10 por día (en algún caso puede llegar hasta 20) con un volumen por micción de 4-6 ml/kg, independientemente de la EG.

Para el urianálisis y el examen al microscopio, debe recurrirse a la bolsa colectora. La densidad específica de la orina del RN medida por tira reactiva, pero mejor aún por un refractómetro,

no tiene buena correlación con la **osmolalidad** por la **mayor concentración** de proteínas, ácido úrico y glucosa, **y la menor de urea**; por este motivo, para valorar la capacidad de concentración renal es deseable la determinación directa de la **osmolalidad**. **La correlación entre ambas puede calcularse: osmolalidad (mOsm/kg) = 14,9 × (densidad – 1000)**. Una proteinuria ligera (<50 mg/dl o $\leq 1+$ por tira reactiva) es un hallazgo frecuente durante los primeros días de vida, siendo en el RNPT cuantitativamente algo mayor, tendiendo a disminuir a finales de la primera semana. Pasado este tiempo, debe considerarse patológica y requiere evaluación. La hematuria macroscópica es rara en el periodo neonatal (debe diferenciarse en el análisis mediante tira reactiva en orina recién emitida, la presencia de hematíes de la existencia de hemoglobina, mediante la visualización de hematíes al microscopio). El examen al microscopio permite confirmar la presencia de hematuria, y si el origen es glomerular o no (estudio de hematíes dismórficos).

Si se sospecha una infección urinaria (excepcional en los primeros 3 días de vida), o cuando la gravedad requiere el inicio inmediato de tratamiento, la orina debe recogerse 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 86,3% de los RN con un tiempo medio para la recogida de muestras de 45 segundos, evitando la molestia y la pérdida de tiempo asociado a la orina recogida por bolsa colectora y sin complicaciones asociadas.

Para el análisis bioquímico, “la técnica del algodón” en contacto con los genitales, inter-

poniendo un plástico entre algodón y pañal – evitando así que este absorba la orina– y posterior aspirado con una jeringa, ha demostrado ser de gran utilidad. Esta técnica, comparándola con la orina recogida por bolsa, no altera las concentraciones de creatinina, Na^+ , K^+ , Cl^- ni la densidad, aumenta ligeramente las concentraciones de Ca^{2+} , fósforo y Mg^{2+} mientras que disminuye las de ácido úrico. En caso de necesitar recoger orina minutada, para el cálculo del FG y cuantificar la eliminación de solutos, como el RN no ha desarrollado un ritmo circadiano en la función renal, pueden hacerse los cálculos con orinas recogidas durante 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

Las anomalías congénitas del riñón, vías urinarias, vejiga y uretra (CAKUT), más frecuentes en el sexo masculino, ocurren de forma esporádica, pero hasta en un 10% de los casos otros familiares están afectados. Mutaciones del gen *HNF1B*, con patrón de herencia autosómica dominante, está asociado al síndrome *renal cysts and diabetes* (RCAD) formado por hipodisplasia renal con quistes y diabetes tipo MODY 5; en estos casos es necesario investigar la historia clínica familiar.

Debe revisarse la historia obstétrica buscando infecciones congénitas (CMV o *Treponema pallidum* producen síndrome nefrótico congénito). La diabetes insulina dependiente mal

controlada se asocia al síndrome de regresión caudal y los niveles de α -fetoproteína **aumentados** 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, la puntuación de Apgar y clasificar al RN acorde a su EG y peso (peso bajo para la EG: menor **dotación** de nefronas; peso **aumentado** para la EG: síndromes de Beckwith-Wiedemann y Simpson-Golabi-Behmel). **Debe quedar registrado y fácilmente “visible”, en la historia clínica de cada RN, su EG y peso al nacimiento.**

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 **por mayor frecuencia de hipoacusia asociada**), 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, aprovechar la hipotonía de la musculatura abdominal del 1.º-2.º día de vida y acariciar con los dedos el abdomen con una presión suave pero progresiva (igual que al soltar). La vejiga puede explorarse (inspección-percusión-palpación) 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 capítulos específicos de patología neonatal de estos protocolos.

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 10,2 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; esta resistencia es mayor en la zona cortical por lo que hay distribución preferencial del flujo hacia los glomérulos yuxtamedulares.

El pinzamiento del cordón umbilical es la señal para el aumento de la función renal antes cubierta por la placenta. Se produce un aumento en el FSR debido a la disminución de la resistencia vascular renal y al aumento en la presión arterial sistémica, favoreciendo un proceso de filtración glomerular más eficaz. 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, lo que limita la cantidad de fluido que se puede filtrar. La TFG depende del FSR, la presión hidrostática intraglomerular, la superficie de filtración del capilar glomerular y la conductividad de la membrana basal glomerular. En el feto y en el RN, la baja presión hidrostática en el capilar glomerular es 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. Cuando cae la presión de perfusión, la capacidad de autorregula-

ción de vasos renales permite la vasodilatación de la arteriola aferente y la vasoconstricción de la arteriola eferente. En el RN, esta capacidad es menor que en el adulto debido, en parte, a una menor respuesta arteriolar a factores vasoactivos como la angiotensina II. La activación en exceso de las fuerzas vasoconstrictoras que regulan la hemodinámica renal en el periodo neonatal puede afectar la maduración del FSR e inducir hipoperfusión renal. Esta elevada activación se ve en situaciones de insuficiencia respiratoria, hipoxemia y asfisia, acidosis metabólica y respiratoria, hiper- e hipotermia, ventilación con presión positiva, así como respuesta a fármacos administrados.

En la evaluación del **filtrado glomerular** la creatinina sérica y **su aclaramiento** han sido las medidas más ampliamente utilizadas en la práctica clínica. Ahora bien, la elevada morbilidad de los RN menores de 1000 g, de extremado bajo peso para su edad gestacional (EBPEG), durante los primeros 2 días de la vida y la exposición a múltiples agentes que puedan afectar a la función renal, hacen que sea muy difícil establecer valores de referencia normales de creatinina en los primeros días de vida. El RN tiene una creatinina en mayor concentración de la madre y los RNPT tienen niveles más altos de creatinina, lo que sugiere que el túbulo proximal del RN reabsorbe creatinina y no la secreta. 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 5.º 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. Esto tiene interés clínico, pues se pensaba que el aumento de la creatinina en

muchos de estos RN sugeriría una insuficiencia renal y, sin embargo, esto es el resultado de la reabsorción de creatinina por los túbulos renales y no necesariamente debido a lesión renal. Este hecho aumenta la dificultad para su interpretación cuando se mide en el laboratorio con el método habitual (Jaffé), que está sujeto a error por interferencias de cromógenos (piruvatos, bilirrubina, ácido ascórbico, cefalosporinas) frecuentemente presentes en RN enfermos.

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”, no disponiendo en la actualidad de ecuaciones de estimación con creatinina estandarizada para niños menores de un año.

Pueden consultarse, en las siguientes referencias bibliográficas, los valores evolutivos de creatinina plasmática determinada por método enzimático, en RNT sanos durante el primer año de vida y RNPT durante la primera semana.

Como valores de referencia de aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m²) en RNPT durante el primer mes de vida (método Jaffé estandarizado) se usan los publicados por R. Vieux *et al.*

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 Na⁺-K⁺-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 reab-

sorción de Na^+ ; su actividad es proporcional a la EG y explica la menor capacidad de reabsorción tubular en RNPT <32 semanas.

5.4.1. 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 (**no por tira reactiva**). 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 al 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.

5.4.2. 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 $\text{H}^+\text{-ATPasa}$, 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).

5.4.3. 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 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.

5.4.4. Fosfatúria

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 mantiene próxima al UR consecuencia de un proceso de reabsorción activa y saturable mediada por el cotransportador luminal $2\text{Na}^+\text{-P}_i\text{II}$. Con altos aportes de fósforo (alimentación con

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) ^a	7,71 \pm 2,65	6,04 \pm 2,19	5,19 \pm 1,57
EF úrico (%)	61,24 \pm 12,21	44,52 \pm 15,23	38,19 \pm 13,61
Uricosuria (mg/dl de FG)	4,80 \pm 2,23	2,81 \pm 0,93	1,69 \pm 0,84

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

fórmula adaptada) aumenta la fosfatúria (RTP del 80%) y con bajos aportes o con hipofosfate-mia, la fosfatúria se aproxima a cero. **Un cociente fosfato/calcio (mg/mg) en orina <1, indica también déficit orgánico de fosfato y requiere suplementación oral.** En situaciones de acido-sis 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)

5.5.1. 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 <de 30 semanas la EFNa es >de 5%, mientras que en el RNT es de 1% o menos al cabo de 3 a 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 Na⁺-K⁺-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 \leq 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; 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 disminuido en la hipovolemia.

5.5.2. 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 $Na^+-K^+-ATPasa$. La aldosterona aumenta la actividad de la $Na^+-K^+-ATPasa$ 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^+ , alcanzando cifras semejantes al RNT a las 2-3 semanas de edad. Las células intercaladas regulan el transporte de H^+/HCO_3^- ; pero en situaciones de hipopotasemia, acidosis metabólica o pérdida renal de Na^+ reabsorben K^+ por aumento de la actividad de la $H^+-K^+-ATPasa$ luminal; esta capacidad aumenta hasta las 31 semanas de EG.

5.5.3. 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

Tabla 5. Valores normales del GTTK en el RN (media \pm DE), según EG y EPN y en lactantes (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	11,56 \pm 3,23	7,8 (4,9-15,5)
2.ª sem de EP	7,77 \pm 3,60	Similar al RNT		

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

orina menos del 2% del Mg^{2+} filtrado, lo mismo en RNT como 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.

5.5.4. 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 amonio que se mantiene durante la época de lactante.

5.5.5. 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 compartimiento 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 el $ClNa$ es significativamente 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 son la escasa respuesta de las células principales del conducto colector a la hormona antidiurética (ADH), aún con secreción de can-

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

	< 30 sem ^a	30-34 sem ^a	≥ 35 sem ^b
EFMg (%)	1,60 (0-4,1)	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)

$$EFMg (\%) = Mg_{orina} \times Creatinina_{plasma} / Mg_{plasma\ ultrafiltrable} \times Creatinina_{orina}$$

^a Edad posnatal media: 9 días (1-72 días).

^b Edad posnatal media: 7 días (1-27 días).

Tabla 7. Valores de cistatina C sérica en RN durante los primeros 30 días de vida según la EG (método: látex aglutinina inmunoanálisis)

Edad gestacional	Edad posnatal (días)	Rango	Límite inferior	Límite superior	p
≤28 (n = 15)	0-3	1,2-2,1	1,18 (1,02-1,34)	2,02 (1,86-2,18)	0,006
	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)	<0,001
	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)	0,046
	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)	<0,001
	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)	

tidades 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 800-900 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 aumentos significativos en tres biomarcadores urinarios de lesión renal durante el tratamiento con múltiples dosis de gentamicina: la *kidney injury molecule-1* (KIM-1), la lipocalina aso-

ciada 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 asociado 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. 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 h antes de IRA. La uCisC se reabsorbe y cataboliza en el TP, no encontrándose 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 para la estimación de la TFG, con una sensibilidad diagnóstica mayor e independiente de la masa muscular y la composición corporal. En el RN la cistatina C, al no atravesar la barrera placentaria, puede ser un predictor útil de la función renal después del parto, aumentando más rápido sus cifras con disminución del filtrado glomerular que la creatinina. De todos modos, la determinación secuencial de la creatinina, especialmente en el RN grave, comprobando su aumento o su no adecuado descenso, son la clave para el diagnóstico de DRA. Lee JH y colaboradores han proporcionado valores de pCysC en RN sanos (pretér-

minos y a término) durante los primeros 30 días de vida, evidenciando para RNPT con una EG de ≤ 28 semanas una disminución de la pCysC de $1,60 \pm 0,21$ mg/l en los primeros tres días a $1,55 \pm 0,28$ mg/l al cuarto-sexto días de vida, aumentando posteriormente de modo gradual hasta los 22-30 días (Tabla 7). Asimismo, se postula como un parámetro más útil para predecir enfermedad renal en neonatos críticamente enfermos que los índices de resistencia vascular renal medido por Doppler renal.

*P. D.: es recomendable la lectura del artículo: Renganathan A, Warner BB, Tarr PI, Dharnidharka VR. The progression of serum cystatin C concentrations within the first month of life after preterm birth—a worldwide systematic review. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:1709-18. Proporciona valores de referencia (n = 1468) de cistatina C según EG y edad cronológica.*

En orina, dos de los biomarcadores más prometedores de daño renal agudo (DRA) son la interleucina 18 (IL-18) y la cistatina C (uCysC). 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 h antes del desarrollo de DRA. La uCysC se reabsorbe y cataboliza en el TP, no encontrándose en la orina en cantidades significativas, por lo que su aparición puede deberse a lesión tubular renal. Sin embargo, su interés en la práctica clínica diaria para el diagnóstico de DRA sigue siendo muy limitado.

P. D.: ver referencia reciente: Rumpel J, Spray BJ, Chock VY, Kirkley MJ, Slagle CL, Frymoyer A, et al. Urine biomarkers for the assessment of acute kidney injury in neonates with hypoxic ischemic

encephalopathy receiving therapeutic hypothermia. J Pediatr. 2022;241:133-40.e3.

Un estudio reciente analiza ocho biomarcadores plasmáticos en niños de 0 a 15 años de edad (albúmina, β 2-microglobulina, β -traza de proteína (BTP), creatinina-método Jaffé estandarizado, cistatina C-método turbidimétrico estandarizado, molécula de lesión renal 1 (KIM-1), gelatinasa de neutrófilos-lipocalina asociada (NGAL), uromodulina) y proporciona intervalos de referencia que facilitan la interpretación de la función renal y permiten la detección temprana de lesiones glomerulares y tubulares.

Recientes estudios han valorado el aumento de la nefrina urinaria con un mayor riesgo de daño renal agudo y mortalidad en UCI-N comparándolos con cistatina C y creatinina.

kidney injury and mortality in critically ill neonates. *Neonatology. 2019;116:58-66.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol. 2016;31:2213-22.*
2. Askenazi D, Saeidi B, Koralkar R, Ambalavanan N, Griffin RL. Acute changes in fluid status affect the incidence, associative clinical outcomes, and urine biomarker performance in premature infants with acute kidney injury. *Pediatr Nephrol. 2016;31(5):843-51.*
3. Bariciak E, Yasin A, Harrold J, Walker M, Lepage N, Filler G. Preliminary reference intervals for cystatin C and beta-trace protein in preterm and term neonates. *Clin Biochem. 2011;44: 1156-9.*
4. Chen J, Li G, Wang S, Hu X, Sun Y, Dai X, et al. Urinary nephrin as a biomarker of glomerular maturation and injury is associated with acute kidney injury and mortality in critically ill neonates. *Neonatology. 2019;116:58-66.*
5. El-Sadek AE, El-Gamasy MA, Behiry EG, Torky AA, Fathy MA. Plasma cystatin C versus renal resistive index as early predictors of acute kidney injury in critically ill neonates. *J Pediatr Urol. 2020;16:206.e1-e8.*
6. Fang F, Hu X, Dai X, Wang S, Bai Z, Chen J, et al. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Crit Care. 2018;22:256.*
7. Filler G, Lepage N. Cystatin C adaptation in the first month of life. *Pediatr Nephrol. 2013;28:991-4.*
8. Guignard JP, Gouyon JB. Glomerular filtration rate in neonates. En: Oh W, Baum M, Polin RA (eds.). *Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology: neonatology questions and controversies. 3.ª ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2019. p. 99-117.*
9. Hamm LL, Alpern RJ, Preisig PA. Cellular mechanisms of renal tubular acidification. En Seldin and Giebisch's *The kidney: physiology and pathophysiology. 5.ª ed. Nueva York: Academic Press-Elsevier; 2013. p. 1917-78.*
10. Herreros ML, González N, Tagarro A, Pérez B, de la Serna M, Contreras MT, García-Pose A. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child. 2013;98: 27-9.*
11. Li Y, Fu C, Zhou X, Xiao Z, Zhu X, Jin M, Li X, Feng X. Urine interleukin-18 and cystatin C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol. 2012;27:851-60.*
12. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, Valensise H, Cetin I, et al. A developmental approach to the prevention of hypertension

- and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet*. 2017;390:424-8.
13. Quigley R. Developmental changes in renal function. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24:184-90.
14. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:228-35.
15. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, *et al*. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet*. 2018;391(10132):1830-41.
16. Van Donge T, Staub E, Atkinson A, Gotta V, van den Anker J, Risch L, *et al*. Age appropriate reference intervals for eight kidney function and injury markers in infants, children and adolescents. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59:373-82.
17. Van Vuuren SH, Damen-Elias HAM, Stigter RH, Van der Doef R, Goldschmeding R, De Jong TPVM, *et al*. Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40:659-64.
18. 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.