



Revista de nefrología, diálisis y trasplante

ISSN: 0326-3428

ISSN: 2346-8548

asodcial@linea.com.ar

Asociación Regional de Diálisis y Trasplantes Renales de
Capital Federal y Provincia de Buenos Aires
Argentina

Monteverde, Marta Lidia

Injuria renal aguda neonatal

Revista de nefrología, diálisis y trasplante, vol. 39, núm. 02, 2019, -Junio, pp. 134-148

Asociación Regional de Diálisis y Trasplantes Renales de Capital Federal y Provincia de Buenos Aires
Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=564262925010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UDEM
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

ARTÍCULO DE REVISIÓN**INJURIA RENAL AGUDA NEONATAL***NEONATAL ACUTE KIDNEY INJURY*

Marta Lidia Monteverde

Servicio de Nefrología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 39 (2): 134-48

INTRODUCCIÓN

La injuria renal aguda (AKI, del inglés Acute Kidnaey Injury, o IRA del castellano Injuria Renal Aguda) es la pérdida de la función renal rápida en el tiempo, que resulta en acumulación de creatinina, urea y otros productos de desecho nitrogenados, y también en la desregulación de electrolitos y del volumen extracelular. Este término, Injuria Renal Aguda (IRA), ha sustituido al de Insuficiencia Renal Aguda.⁽¹⁾ El espectro de definiciones en las publicaciones médicas de IRA es notable, variando desde formas severas que requieren diálisis, a aumentos modestos en la elevación de creatinina.⁽¹⁾ Con los avances tecnológicos, la epidemiología de la IRA ha cambiado en las últimas décadas.

Es conocido que la morbimortalidad de pacientes con IRA no complicada, internados fuera de Unidades de Cuidados Intensivos, en las unidades de cuidado intermedio o bajo, es diferente al de aquellos con IRA en el contexto fallo multiorgánico (5-10% versus 50-70% respectivamente).⁽²⁻³⁾ Publicaciones recientes muestran que pequeños incrementos en los niveles de creatinina sérica (CrS) aumentan la morbilidad y la mortalidad.⁽⁴⁻⁵⁾ La IRA es un marcador de morbimortalidad en pacientes pediátricos o adultos internados en las unidades de cuidados intensivos, con mayor incidencia en el largo plazo de enfermedad renal crónica.⁽⁵⁻⁷⁾ En el recién nacido (RN) la información

referente a IRA es más limitada, sus riñones son más susceptibles a la hipoperfusión y al bajo flujo sanguíneo. Es fisiológica en ellos una baja tasa de filtrado glomerular, alta resistencia vascular, alta actividad de renina plasmática, menor perfusión cortical y menor reabsorción de sodio en los túbulo proximales.

Todas estas características los hacen más susceptibles al daño renal. El seguimiento de la función renal por neonatólogos y/o nefrólogos no es uniforme y la incertidumbre referida a la IRA y sus secuelas es mayor.⁽⁸⁾ La IRA neonatal es diagnosticada en el 40 a 70% de los bebés internados en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) neonatales, y también en esta población se asocia a mayor morbilidad y mortalidad.⁽⁹⁻¹¹⁾

En lo referente a su diagnóstico, existe dificultad en la interpretación de valores normales y patológicos de creatinina en suero en neonatos. Será de gran utilidad poder contar para un mejor diagnóstico de IRA con biomarcadores de fallo renal en estas poblaciones neonatales de alto riesgo.

Definición de Injuria Renal Aguda en pacientes adultos y pediátricos

La definición “tradicional” de fallo renal agudo era amplia y poco precisa, resultando imposible comparar diferencias en su prevalencia y factores pronósticos de gravedad entre diferentes centros y/o poblaciones.⁽¹²⁾ Reconociendo la

necesidad de una definición más uniforme del fallo renal agudo, un grupo de especialistas en nefrología de adultos, nefrología de niños y en cuidados críticos (Acute Dialysis Quality Initiative Group) estableció una clasificación

del fallo renal según su severidad. Propuso una serie de criterios diagnósticos con diferentes grados de IRA a los que llamó criterios RIFLE⁽¹³⁾ (del idioma inglés: Risk (riesgo), Injury (daño), Failure (fallo)). (**Tabla1**)

Tabla 1. Clasificación de insuficiencia renal aguda (IRA)

ESTADIO	PARÁMETRO	RIFLE	AKIN	pRIFLE*	KDIGO
RIESGO	Creatinina Sérica -FG	Creat. Aumento ≥ 1.5 veces. FG disminución $\geq 25\%$ (≤ 7 días)	Creat. Aumento ≥ 1.5 ≤ 1.9 veces o ≥ 0.3 mg-dl (≤ 48 horas)	FGe Disminución $\geq 25\%$ (≤ 7 días)	Creat. Aumento ≥ 1.5 veces. (≤ 7 días) Creat. ≥ 0.3 mg-dl (≤ 48 horas)
	Diuresis (Vol. Min Urinario)	≤ 0.5 ml-kg-h x 6 horas	≤ 0.5 ml-kg h x 6 horas	≤ 0.5 ml-kg-h x 8 horas	≤ 0.5 ml-kg-h x 6 horas
INJURIA	Creatinina Sérica -FG	Creat. Aumento ≥ 2 veces. FG disminución $\geq 50\%$ (≤ 7 días)	Creat. Aumento ≥ 2 ≤ 2.9 veces	FGe Disminución $\geq 50\%$ (≤ 7 días)	Creat. Aumento ≥ 2 veces.
	Diuresis (Vol. Min Urinario)	≤ 0.5 ml-kg-h x 12 horas	≤ 0.5 ml-kg-h x 12 horas	0.5 ml-kg-h x 16 horas	≤ 0.5 ml-kg-h ≥ 12 horas
FALLA	Creatinina Sérica-FG	Creat. Aumento ≥ 3 veces-o ≥ 4 mg-dl (ascenso ≥ 0.5 mg-dl) FG disminución $\geq 75\%$ (≤ 7 días)	Creat. aumento ≥ 3 veces o Inicio de terapia de reemplazo	FGe Disminución $\geq 75\%$ (≤ 7 días) o ≤ 35 ml-min- $1.73m^2$ ($<18a$)	Creat. Aumento ≥ 3 veces o ≥ 4 mg-dl o ≤ 35 ml-min- $1.73m^2$ ($18a$)
	Diuresis (Vol. Min Urinario)	≤ 0.3 ml-kg-h x 24 horas o Anuria x 12 horas	≤ 0.3 ml-kg-h x 24 horas o Anuria x 12 horas.	≤ 0.3 ml-kg-h x 24 horas o Anuria x 12 horas	≤ 0.3 ml-kg-h ≥ 24 horas
PÉRDIDA		Pérdida completa de función ≥ 4 semanas	NO FIGURAN EN LA CLASIFICACION	Pérdida completa de función ≥ 4 semanas	Pérdida completa de función ≥ 4 semanas
FALLA RENAL TERMINAL		Pérdida completa de función ≥ 3 meses	Son medidas de resultado y mortalidad.	Pérdida completa de función ≥ 3 meses	Pérdida completa de función ≥ 3 meses

pRIFLE no utiliza creatinina como parámetro; utiliza Filtrado Glomerular estimado (FGe)

Los criterios RIFLE tienen 3 niveles de graduación de disfunción renal: 1) riesgo, 2) injuria, 3) fallo. Los mismos están basados en la magnitud del aumento de dos parámetros

diferentes de la función renal, la creatinina sérica y/o el volumen urinario, y dos medidas de resultado, la pérdida de la función renal (LOSS) y la falla renal terminal (FAILURE).

Los criterios RIFLE se basan en datos clínicos y de laboratorio utilizados por rutina en la práctica clínica; cambios agudos de la creatinina sérica (Cr S), que deben tomarse en cuenta durante un tiempo ≤ 7 días, y disminución del ritmo diurético (RD).

Estos criterios fueron adoptados por la mayoría de las unidades de cuidados intensivos y sociedades de nefrología para definir IRA. Son predictores de duración de hospitalización, costos y morbilidad.

En el año 2007, otro grupo de trabajo con representantes de otras sociedades de nefrología y cuidados intensivos, la Acute Kidney Injury Network (AKIN) propuso modificar los criterios RIFLE con el objeto de incluir en la clasificación formas menos severas de AKI, y considerar un tiempo de instalación de 48 hs, considerando que pequeñas variaciones en la creatinina sérica observadas entre las 24 y 48 hs de un evento se asociaban a mala evolución. Los criterios AKIN también tuvieron en cuenta cambios agudos en la creatinina sérica (Cr S) y disminución de la diuresis (D). La clasificación AKIN propuso como criterio diagnóstico de AKI un aumento brusco, dentro de las 48 hs, en la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl del valor basal, o un porcentaje de aumento $\geq 50\%$, también dentro de las 48 hs, o la presencia de oliguria: < 0.5 ml/kg/hora durante más de 6 hs. La estratificación de injuria renal en esta clasificación, también tiene 3 estadios de gravedad, que corresponden a riesgo-risk (estadio 1), injuria-injury (estadio 2), y falla-injury (estadio 3), similar a los criterios RIFLE. Los estadios 4 y 5 (LOSS y ESRD), fueron removidos de esta clasificación dado que no se los considera grados de gravedad, sino medidas de resultado y mortalidad. Los pacientes con terapia de reemplazo renal se incluyen en estadio 3, de acuerdo al Consenso AKIN, por su variabilidad en el tiempo y por el tipo de terapia de reemplazo renal indicada.⁽¹¹⁾

En el año 2007 Akcan-Arikan et al. propusieron la clasificación RIFLE pediátrica (pRIFLE).⁽¹⁴⁾ Estos criterios utilizaron cambios agudos (porcentaje de reducción) del Clearance de Creatinina Estimado (FGe), empleando la

fórmula de Schwartz original⁽¹⁵⁾ y/o disminución de la diuresis (D). La utilización de FGe en esta clasificación tiene en cuenta los cambios en las concentraciones de creatinina sérica que acompañan el crecimiento somático. Los autores señalan como una limitante en la interpretación del FGe a la atrofia muscular progresiva por inmovilización, que puede estar asociada con menor concentración de creatinina en suero, independientemente de la función renal. Otro aporte de pRIFLE fue incluir en estadio de falla (injury) a todo niño con clearance de creatinina estimado < 35 ml / min por 1.73 m², en lugar de esperar a que la concentración de creatinina sérica alcance los 4 mg/dl, según lo propuesto por la clasificación RIFLE para adultos.

Finalmente, el grupo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) propuso una definición modificada, conciliando diferencias entre ambos criterios, RIFLE y AKIN.⁽¹⁶⁾ Conservó el criterio AKIN referente a un tiempo de 48 hs para documentar un ascenso de creatinina ≥ 0.3 mg/dl (primer criterio), pero también incluyó el plazo de 7 días para un ascenso en la creatinina sérica, $\geq 50\%$ propuesto en los criterios RIFLE (segundo criterio). El tercer criterio fue la disminución de la diuresis (≤ 0.5 ml/kg/hora durante 6 hs). Definió la presencia de IRA con uno o más de estos 3 criterios. En la **Tabla 1** se resumen las clasificaciones de IRA comentadas.

No es posible el cálculo de un cambio en la creatinina sérica en pacientes con AKI sin una medición de creatinina basal. Los autores de los criterios RIFLE sugieren el cálculo de la misma correspondiente a un FGe de 75 ml/min/1.73. Esta sugerencia aún no ha sido validada.

Creatinina como marcador de función renal

Aunque la pérdida de la función renal se detecta midiendo valores de creatinina en sangre, existen algunas limitaciones referentes a la utilización de la creatinina como una medida precisa de filtrado glomerular. La creatinina es producida a partir de la creatina, componente intracelular del músculo esquelético. Es eliminada por la orina por filtración glomerular, y secreción tubular en

el túbulo contorneado proximal (TCP) a través de un transportador de aniones orgánicos.⁽¹⁸⁾ Su concentración plasmática es diferente según las diferentes edades, dada la diferente combinación de masa muscular y filtrado glomerular en prematuros, neonatos, niños y adultos. A medida que el filtrado glomerular (FG) cae, en el contexto de la falla renal su componente de secreción tubular es mayor: la creatinina sobrestima más el FG.⁽¹⁸⁾

Creatinina como marcador de injuria renal

Para poder ser utilizada en el cálculo de cualquier fórmula de FG, la producción y excreción de creatinina debe estar en estado estable. En un contexto de injuria renal aguda, la caída del FG es brusca, pero la creatinina sube en sangre recién entre el primer (24 hs) y tercer día (36 hs) luego del inicio del daño renal. En estadios tempranos de injuria, su valor puede ser inapropiadamente bajo, y el FG sobreestimado. Al revés, cuando el daño mejora el FG es subestimado, dado que tarda en excretarse.⁽¹⁸⁾

Al considerar la relación existente entre FG y Creatinina sérica (Cr S) esta es similar a una hipérbola rectangular. Con Filtrado Glomerular ≥ 40 ml/min, y hasta 100 ml/min, grandes variaciones del FG producen poca variación en la creatinina sérica. Pero con FG disminuido, entre 40 y 0 pequeñas variaciones en el FG producen grandes variaciones en la creatinina sérica.

La creatinina es removida por la diálisis. Una vez que se comienza la terapia dialítica, no es posible estimar la función renal utilizándola como marcador.

Embriología y fisiología neonatal: factores que afectan el número de nefronas

La formación del riñón humano comienza a las tres semanas de gestación con el pronefros, estructura con un patrón de células epiteliales similares a las del túbulo contorneado proximal. Dura tres a cinco días y nunca tiene función.⁽¹⁹⁾

Con la regresión del pronefros, surge el mesonefros, estructura más compleja con nefronas y túbulos primitivos cercano al conducto de

Wolff en el mesénquima mesonéfrico. Cuando las nefronas mesonéfricas involucionan el conducto de Wolff da lugar al brote ureteral, que incursiona en el mesénquima metanéfrico, surgiendo el metanefros, verdadero esbozo del riñón humano. Desde la quinta semana de gestación, el brote ureteral ha comenzado a ramificarse en el mesénquima propagado por un complejo sistema de moléculas de señalización que emanan de ambos tejidos.⁽¹⁹⁾

Entonces, el riñón maduro consta de dos porciones: el blastema metanéfrico, que da lugar a glomérulos, túbulos proximales, asa de Henle y túbulo distal, y el brote ureteral, del cual se originan los cálices, pelvis y túbulo colector.

La nefrogénesis comienza en las semanas 8 y 9 de gestación, y finaliza entre las semanas 34 a 36, resultando en un promedio de 1.000.000 de nefronas en cada riñón, número similar al adulto. Hasta un 60% del desarrollo nefronal ocurre en el tercer trimestre del embarazo.⁽¹⁹⁾ La maduración continúa hasta los dos años de vida, alcanzando valores de filtración glomerular (FG) de la población adulta;⁽²⁰⁾ los glomérulos no se regeneran.⁽²¹⁾

La orina comienza a formarse entre la 10-12 S. A la semana 20 se producen 300 ml/kg/ día de orina fetal, que forman el 90% de líquido amniótico.⁽²²⁾ Entre el 10 y 15% de los neonatos muestran diuresis en sala de partos, el 50% lo hace en las primeras ocho hs, y el 90% dentro de las 24 hs de vida.

En los nacidos antes de la semana 36 de gestación, la nefrogénesis aún se encuentra activa. Tienen mayor probabilidad de tener su masa nefronal disminuida debido a riesgos prenatales y postnatales, epigenéticos y genéticos. Algunos factores prenatales que afectan el número de nefronas disminuyéndolas son: restricción calórica⁽²³⁾ y/o proteica,⁽²⁴⁾ toxicidad por drogas: aminoglucósidos,⁽²⁵⁾ corticoides,⁽²⁶⁾ antiinflamatorios no esteroideos (AINES),⁽²⁷⁾ tabaco,⁽²⁸⁾ etanol,⁽²⁹⁾ deficiencia de vitamina A⁽³⁰⁾ y D,⁽³¹⁾ deficiencia de hierro.⁽³⁰⁾ En la hiperglucemia materna existe daño en el desarrollo del metanefros.⁽³²⁾

Además, la predisposición genética desempeña un papel importante en la determinación del riesgo de enfermedad renal crónica (ERC). Por ejemplo, la población afroamericana, comparada a la caucásica tiene mayor prevalencia de recién nacidos prematuros. El ser portador del gen alelo de riesgo APOL1, que se asocia con glomerulosclerosis focal segmentaria (GSFS), puede ser un riesgo adicional para la progresión de la ERC en estos bebés.⁽³³⁾

La reabsorción tubular de sodio también es deficiente en los muy prematuros. La reabsorción de agua y la capacidad de concentración de la orina al nacer están alteradas, lo que explica la importante diuresis que ocurre durante la primera semana luego del nacimiento. La osmolaridad máxima de la orina es de 800 mOsm/L (800 mmol/kg) para un bebé de término y 500 mOsm/L (500 mmol/kg) para prematuros.⁽³⁴⁾

La función tubular, incluida la capacidad de concentración de la orina, la acidificación de la orina, y la reabsorción de proteínas y electrolitos, también continúa madurando después del nacimiento y alcanza las normas de los adultos en 1 a 2 años.⁽³⁴⁾

El recién nacido pre-término, por ende tiene: < tasa de filtración glomerular, menor función tubular, con < reabsorción de Na, y < concentración de la orina. Su vulnerabilidad a la injuria renal será mayor.

En la vida embrionaria los riñones, y de manera análoga, los pulmones, el árbol vascular y el páncreas, crecen por morfogénesis por ramificación. Estos sistemas de diferentes órganos comparten determinantes funcionales genéticos y fisiológicos del paradigma de la enfermedad en adultos desde sus orígenes intrauterinos.⁽³⁵⁾ Como consecuencia, cargas paralelas de maduración y crecimiento postnatal pueden afectar en forma simultánea la senescencia renal temprana, la enfermedad pulmonar crónica, la rigidez vascular y la resistencia a la insulina.⁽³⁶⁾

Función renal en el recién nacido

El FG en un recién nacido de término (RNT), con peso adecuado a su edad gestacional

(RNTPAEG), es en promedio 30 ml/min/1.73 m². En un bebé prematuro el FG es más bajo, ≤ 15 ml/min/1.73 m², dependiendo de la edad gestacional.⁽³⁷⁾ La creatinina sérica es el marcador más utilizado para medir y/o estimar el FG. Sin embargo, sus valores son difíciles de interpretar porque al nacer reflejan la creatinina de la madre. En el RNT su concentración disminuye a 0.4±0.02 mg/dl durante los días 2 al 7 luego del nacimiento, debido a un rápido aumento del FG (de 20-30 ml/min a 40 ml/min, después de las primeras 2 semanas) alcanzando su nadir entre los días 30 a 60.

En los recién nacidos pretérmino (RNPT), la concentración de creatinina aumenta durante los primeros días después del nacimiento dependiendo de la edad gestacional, siendo mayor en aquellos con menos de 27 semanas de edad gestacional, en los que la creatinina aumenta los primeros 4 días de vida; luego disminuye, alcanzando el nadir entre los días 60-90.⁽³⁷⁾

Otro aspecto a considerar es que el agua corporal total es mayor en recién nacidos que en pacientes adultos. En el RNPT el agua corporal total puede llegar al 80% del peso corporal.⁽³⁸⁾ Esta diferencia en el contenido de agua puede explicar además del desarrollo tubular inmaduro, por qué la diuresis en los recién nacidos es normalmente mayor que en otras poblaciones. Generalmente se cree que los recién nacidos tienen IRA no oligúrica, pero esto podría ser un error debido a la falta de conocimiento certero de la diuresis normal en recién nacidos críticamente enfermos.⁽⁴⁰⁾ La reabsorción tubular de sodio, en el RNPT es deficiente.

En cuanto al método bioquímico de determinación de creatinina, dependiendo del método de medición utilizado, pueden existir sustancias que interfieran. Los niveles de bilirrubina en el RNPT son normales al nacer, por inmadurez de sus enzimas hepáticas aumentan en los primeros días, y después de unas semanas vuelven a la normalidad. La presencia de bilirrubina en sangre ≥ a 3 mg/ dl puede interferir cuantitativamente en la medición de creatinina utilizando métodos colorimétricos.

Injuria renal aguda neonatal. Definición tradicional

Hasta el año 2007, la mayoría de las publicaciones referentes a IRA neonatal la definían como un aumento de la Creatinina en suero o sangre ≥ 1.5 mg/dl.⁽³⁹⁻⁴⁰⁾ No tomaba en cuenta los días de vida del RN, la diuresis, ni el método bioquímico de su determinación, era una medida binaria y en cierta manera arbitraria.

Injuria renal aguda neonatal. Clasificación KDIGO neonatal

Esta definición tiene tres estadios de IRA con diferente severidad, tomando en cada uno de ellos un cambio en el nivel de creatinina sérica con respecto al estadio anterior. No incluye diuresis como criterio.⁽⁴¹⁾ Utilizando esta clasificación, Koralkar et al. realizaron un estudio prospectivo en recién nacidos con muy bajo peso al nacer (<1.500 g; RNPTMBP) internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN), teniendo una incidencia de IRA del 18% ($n=41/229$), con 10 pacientes en estadio 1, 10 en estadio 2, y 21 en estadio 3. La mayoría de los bebés fueron prematuros extremos ($73\% \leq 26S$) y desarrollaron IRA dentro de la primera semana de vida. Ninguno requirió diálisis. La tasa de mortalidad en pacientes con IRA fue del 42% ($n=17/41$), y en aquellos sin IRA del 5% ($9/188$); ($p=0.001$); ajustada por confundidores potenciales fue 2,4 veces mayor en pacientes con y sin IRA respectivamente.

La aplicación de esta definición a los neonatos

continúa siendo pasible de modificaciones debido a las características fisiológicas renales normales descritas anteriormente.⁽⁴²⁾

Tabla 2. Injuria Renal Aguda Neonatal. Clasificación KDIGO neonatal

Estadio	Creatinina Sérica
0	Sin cambios, o aumento <0.3 mg/dl
1	Aumento ≥ 0.3 mg/dl en 48 horas o Aumento 1.5-1.9 veces el valor basal en 7 días
2	Aumento $\geq 2-2.9$ veces el valor basal en 7 días
3	Aumento ≥ 3 veces el valor basal en 7 días o CrS ≥ 2.5 mg/dl (FG: <10 ml/min/1.73)

Fuente: Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol.* 2014;41(3):487-502⁽⁴³⁾

Injuria renal aguda neonatal. Clasificación KDIGO neonatal modificada

La definición modificada de KDIGO neonatal no tiene en cuenta que los recién nacidos pueden ser clasificados erróneamente, con o sin IRA, cuando la creatinina sérica no disminuye, y a menudo los RNPT pueden tener diuresis conservada y daño renal significativo. En el año 2013, Jetton y Eskenazy, expertos en IRA neonatal, modificando la clasificación de AKIN, incluyeron la diuresis $\pm$ el aumento de creatinina en sangre como criterios IRA. Tomaron un corte superior de Cr S de 2,5 mg /dL para reflejar disfunción renal grave comparable a la clase 3 de AKIN para adultos con creatinina $\geq 4,0$ mg /dL.⁽⁴³⁾ (Tabla 3)

Tabla 3. Injuria Renal Aguda Neonatal. Clasificación KDIGO Neonatal

Estadio	Creatinina Sérica	Diuresis
0	Sin cambios, o aumento <0.3 mg/dl	>1 ml/kg/h
1	Aumento ≥ 0.3 mg/dl en 48 horas o Aumento 1.5-1.9 veces el valor basal en 7 días	> 0.5 ml/kg/h y ≤ 1 ml/kg x 6-12 horas
2	Aumento $\geq 2-2.9$ veces el valor basal en 7 días	≤ 0.5 ml/kg/h y >0.3 ml/kg ≥ 12 horas
3	Aumento ≥ 3 veces el valor basal en 7 días o CrS ≥ 2.5 mg/dl (FG: <10 ml/min/1.73)	≤ 0.3 ml/kg/h ≥ 24 horas o anuria ≥ 12 horas

Fuente: Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Libório AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):901-9⁽⁴⁴⁾

Injuria renal aguda neonatal. Clasificación RIFLE neonatal

Bezerra et al., de Fortaleza (Brasil), en el primer estudio retrospectivo que aplicó la clasificación pRIFLE en neonatos, investigaron la correlación entre volumen minuto urinario y mortalidad en pacientes internados en la UCIN. En su población de 312 RN el volumen urinario fue predictor de mortalidad. Con diuresis < 1.5 ml/kg/hora durante 24 h, valor mayor que los umbrales pRIFLE publicados previamente (<0.5 ml/kg/hora durante 8 h), la mortalidad aumentaba en forma escalonada, con mejor capacidad de discriminación (AUC en Curva

Rock 0.882 versus 0.693, $P < 0.05$). Concluyeron que utilizar valores de diuresis de población pediátrica es inadecuado en neonatos, y que valores de diuresis aún mayores (≥ 2 ml/kg/hora) podrían predecir mortalidad en RNBP. Insisten en la dificultad de obtención de mediciones seriadas de creatinina en RN en estado crítico y consideran como normal un flujo urinario ≥ 1.5 ml/kg/hora.⁽⁴⁴⁾ Zacarías Rizzi y Claudio Ronco, nefrólogos de adultos expertos en IRA avalaron esta clasificación;⁽⁴⁵⁾ considerando el trabajo de Bezerra como un punto de partida, aunque la epidemiología de IRA en el RNT y RNPT esté lejos de estar estandarizada. (Tabla 4)

Tabla 4. Injuria Renal Aguda Neonatal: Clasificación RIFLE de adultos, pediátrica y neonatal

	Creatinina			Volumen Minuto Urinario		
	RIFLE	pRIFLE	nRIFLE	RIFLE	pRIFLE	nRIFLE
RIESGO	Creat. Aumento ≥ 1.5 veces. FG disminución $\geq 25\%$ (≤ 7 días)	FGe Disminución $\geq 25\%$ (≤ 7 días)	¿?	≤ 0.5 ml/kg/h x 6 hs	≤ 0.5 ml/kg/h x 8 hs	≤ 1.5 ml/kg/h x 24 hs
INJURIA	Creat. Aumento ≥ 2 veces. FG disminución $\geq 50\%$ (≤ 7 días)	FGe Disminución $\geq 50\%$ (≤ 7 días)	¿?	≤ 0.5 ml/kg/h x 12 hs	≤ 0.5 ml/kg/h x 16 hs	≤ 1 ml/kg/h x 24 hs
FALLA	Creat. Aumento ≥ 3 veces-o ≥ 4 mg-dl (ascenso ≥ 0.5 mg-dl) FG disminución $\geq 75\%$ (≤ 7 días)	FGe Disminución $\geq 75\%$ (≤ 7 días) o ≤ 35 ml/min/1.73m ²	¿?	≤ 0.5 ml/kg/h x 24 hs o anuria x 12 hs	≤ 0.3 ml/kg/h x 24 hs o anuria x 12 hs	≤ 0.7 ml/kg/h x 24 hs o anuria x 24 hs
PÉRDIDA	Pérdida completa de función ≥ 4 semanas					
ENFERMEDAD RENAL TERMINAL	Pérdida completa de función ≥ 3 meses					

Fuente: Modificada de Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Libório AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):901-9⁽⁴⁴⁾

Injuria renal aguda neonatal. El estudio AWAKEN

En abril de 2013, el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NIN) organizó un taller interdisciplinario de IRA neonatal.⁽⁴⁶⁾ De este taller surgió el grupo colaborativo neonatal renal NFK, del inglés Neonatal Kidney Collaborative, grupo de trabajo internacional, compuesto por neonatólogos y nefrólogos

pediátricos involucrados en la investigación de la IRA neonatal.

Este grupo desarrolló el estudio AWAKEN (Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates), de cohorte retrospectivo. Participaron 24 instituciones de cuatro países (Estados Unidos, Canadá, Australia e India), incluyendo 990 pacientes. Su análisis inicial se centró en la epidemiología,

la identificación de factores de riesgo, y la contribución del equilibrio de fluidos a la morbilidad, mortalidad y probabilidad de desarrollo de IRA, utilizando la clasificación KDIGO neonatal. La incidencia de IRA fue diferente según la edad gestacional: en los nacidos ≤ 29 semanas fue del 48%, entre 30 y 35 semanas 18% y >36 semanas, 37%. La mortalidad en aquellos con IRA fue del 10% vs. 1% en los que no tuvieron IRA ($p < 0.0001$), y la probabilidad de muerte fue 4 veces mayor; la mediana de días internación en la UCIN de 23 vs. 19 ($p < 0.0001$). Cuanto más grave la IRA, mayor su mortalidad y más los días de internación.⁽⁴⁷⁾

Aunque en población adulta y pediátrica la sobrecarga de volumen se asocia a mayor mortalidad y morbilidad, dado que en RN la determinación precisa de un balance de ingresos y egresos es casi imposible, se utilizó como marcador subrogante de balance hídrico a un cambio en el peso comparado con el peso al nacimiento. Los RN con ≥ 36 semanas de edad gestacional y aumento en el peso $\geq 10\%$ en la primera semana de vida tuvieron mayor necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) que aquellos con balance negativo.⁽⁴⁸⁾

Injuria renal aguda neonatal. Biomarcadores

La identificación de biomarcadores que precedan a cambios en la Cr S y/o disminución de la diuresis es de suma importancia, para el diagnóstico precoz de IRA, en un tiempo de reversibilidad potencial, y también, blanco de nuevas alternativas de tratamiento. Pueden ayudar además para diferenciar un paciente con IRA ya establecida vs. una situación de riesgo o injuria factibles de mejoras con la implementación de medidas preventivas.

Un marcador “ideal” se excreta inmediatamente por las células tubulares dañadas. Debe ser fácilmente detectado en orina y/o sangre y también tener alta sensibilidad y especificidad, además de tener una relación “precio - calidad” aceptable.

La Cr S no es un buen biomarcador de IRA, mide FG y no daño renal. Puede aumentar sin

lesión parenquimatosa renal intrínseca y no siempre aumenta cuando está presente. En los más pequeños, la concentración en suero o sangre medida por método enzimático puede ser de 0.2-0.3 mg/dl, cercana a la variabilidad normal del laboratorio que es de 0.1-0.2 mg/dl.⁽⁴⁹⁾

Muchas veces un biomarcador de IRA se describe inicialmente en adultos, y luego se valida en niños.⁽⁵⁰⁾ En niños sanos los biomarcadores urinarios de lesión tubular renal varían su concentración, según la edad y género,⁽⁵¹⁾ diferencias que pueden ser atribuidas al desarrollo inmunológico y a cambios en la estructura y función tubular. En el RN prematuro, comparado con el RNT, los niveles basales de biomarcadores en orina son más altos debido a mecanismos de transporte tubular inmaduros con menor reabsorción de proteínas.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ Los estudios en neonatos se realizan principalmente en poblaciones con riesgo de IRA, como el RNPT de muy bajo peso,⁽⁵⁵⁾ recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria,⁽⁵⁶⁾ cirugía cardíaca,⁽⁵⁷⁾ y/o membrana de circulación extracorpórea (ECMO).⁽⁵⁸⁾ Por lo tanto, la interpretación de un biomarcador debe hacerse teniendo en cuenta la edad gestacional, la edad postnatal, la enfermedad acompañante, el FG y los niveles de Cr S. Algunos biomarcadores de IRA son:

- **Cistatina C (Cys C).** Es un polipéptido inhibidor de proteasas séricas (PM 13 kDa) producida por todas las células nucleadas en forma constante, independiente de masa muscular y sexo. Dado su bajo PM y su carga positiva a pH fisiológico, se elimina casi únicamente en el riñón por filtración glomerular, sin reabsorción ni secreción tubular. Se cataboliza de manera casi completa en TCP. A diferencia de la Cr S, su concentración en suero o sangre no se ve afectada por la masa muscular, ni el género. Sus valores en sangre o suero varían con la edad: mayores al nacimiento, descienden hasta los 12 meses de vida; no dependen de la edad gestacional. Sus niveles en orina

aumentan con el daño tubular estructural y/o funcional.⁽⁵⁹⁾ No atraviesa la placenta, por lo que sólo refleja la función renal de los neonatos en la vida postnatal temprana.

⁽⁶⁰⁾ En una publicación reciente se midió Cys C en suero al día tres de vida, en 50 RNPT con SDR y 25 controles sin SDR. Con una prevalencia de IRA del 26% (n=13), los neonatos con SDR e IRA tuvieron CysC más alta que aquellos sin IRA (1.62 ± 0.12 versus 1.16 ± 0.09 mg / l; $p < 001$). En curva Rock, con un punto de corte de 1.3 mg/dl, la Cys C pudo predecir IRA en neonatos con SDR (sensibilidad: 93%, especificidad: 96%).⁽⁵⁶⁾

- **Lipocalina asociada a gelatinasa de los neutrófilos (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL).** Es una proteína que participa en la inmunidad innata. Frente a una infección bacteriana limita el crecimiento bacterias secuestrando sideróforos que contienen hierro. También actúa como un factor de crecimiento, y en procesos inflamatorios. Es un marcador en sangre y/u orina que aumenta en la injuria renal isquémica o tóxica.⁽⁶¹⁾ En respuesta al daño tubular isquémico, se acumulan grandes cantidades en sangre y orina en un intento de limitar el daño al tejido renal. Oncel et al. en un estudio prospectivo en RNT con (n=41) vs. sin SDR (n=20) encontraron que los niveles de NGAL e IL 18 en orina al día 1 de vida fueron más elevados en aquellos con SDR e IRA (n=26).⁽⁶²⁾ Los recién nacidos con cardiopatías congénitas operados con circulación extracorpórea también tienen un riesgo de desarrollar IRA. En otro estudio prospectivo en la Universidad de Michigan, de 49 neonatos y lactantes operados por cardiopatía con circulación extracorpórea, el 86% tuvo IRA, y el 35% (n=17) tuvo mala evolución clínica: tres pacientes fallecieron, dos requirieron diálisis y 12 y 16 ARM y estadía prolongada en la UCIN respectivamente. En estos 17 pacientes con mala evolución, los niveles NGAL, IL-18 y cistatina C en orina a 24 h luego de la

cirugía eran significativamente más altos comparados con los preoperatorios.⁽⁶²⁾

- **Interleukina 18 (IL18).** Es una citokina pro-inflamatoria producida por macrófagos y otras células. Involucrada en la injuria del TCP.⁽⁶⁶⁾
- **Factor de crecimiento epidérmico (Epidermal Growth Factor, EGF.** Proteína producida por la glándula salival, presente en la leche humana. En ratas actúa como reparador tisular. Tiene capacidad mitogénica. Desciende en suero en niños con injuria renal y en neonatos con asfixia. Su aumento en la orina predice recuperación de AKI.⁽⁶⁴⁾
- **Uromodulina (UMOD).** Llamada también Proteína de Tamm-Horsfall. Es una glicoproteína secretada por las células epiteliales de la rama ascendente gruesa del Asa de Henle. En el riñón sano participa en el transporte de sal en el túbulo y protege contra la formación de cálculos renales. Participa en la inmunidad innata. Tiene un rol protector en la injuria renal. Disminuye la inflamación en la médula renal.⁽⁶⁵⁾
- **Molécula de injuria renal (Kidney Injury Molecule, KIM 1).** Proteína transmembrana producida por las células del túbulo contorneado proximal. Es un marcador urinario que aumenta en la injuria isquémica o tóxica.⁽⁶⁶⁾ En un estudio en 113 RNPT ≤ 31 S, con peso al nacer < 1200 g, internados en la UCIN, la incidencia acumulada de IRA en las dos primeras semanas de vida fue del 25% (n=28). En los RN con IRA los niveles en orina de Cys C eran 2 veces más altos (18.9 versus 9.1 pg/ml; $P = 0.01$), NGAL 1.8 veces más alto (6.2 versus 3.4 pg/ml; $P = 0.04$), clusterina 1.7 veces (2.2 vs 2.4 pg/ml; $P = 0.05$), osteopontina 1.7 veces (10.4 vs 6.1 pg/ml; $P = 0.01$), y alfa glutatión s transferasa 3.7 veces (9.1 vs 2.4 pg/m; $P = 0.004$). También los pacientes con IRA tuvieron valores de EGF 1.4 veces menores (3.6 versus 7.9 pg/ml; $P = 0,05$) y de Uromodulina 1.6 veces menor (2.8 vs 8.3 pg/ml; $P = 0,001$).⁽⁵⁹⁾

Injuria renal aguda neonatal. Epidemiología y factores de riesgo de IRA

Bezerra et al., tomando como criterio diagnóstico la disminución de la diuresis, encontraron una prevalencia de IRA del 20.5% en su población de neonatos internados en la UCIN.⁽⁴⁷⁾ Son factores de riesgo importantes para el desarrollo de IRA los siguientes:⁽⁶⁷⁾

- Peso al nacer < 1500 g
- APGAR – 5 minutos < 7
- ECMO
- Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea
- Anomalías congénitas de riñón y tracto urinario
- Shock séptico
- Administración de drogas nefrotóxicas al RN

Entre el 30% y 56% de los RN con asfixia neonatal (incidencia estimada entre 1 y 10 por cada 1000 RN vivos) desarrollan IRA.⁽⁶⁸⁾ En ellos, para preservar la perfusión cerebral, miocárdica y adrenal existe redistribución del gasto cardíaco, con potencial daño renal por isquemia.

En RN internados en la UCIN, la depleción de volumen, sepsis, hipoxemia, medicamentos nefrotóxicos (incluidos vancomicina, aminoglucósidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, contraste yodado) y ventilación mecánica invasiva son mecanismos frecuentes de daño renal.⁽⁶⁹⁾

Los AINES son indicados comúnmente para el cierre de ductus arterioso persistente. La administración de indometacina en RN ha sido asociada a podocituria (eliminación de podocitos por orina).⁽⁷⁰⁾ El podocito es una célula que forma parte de la membrana de filtración glomerular; su daño permanente es causa de glomeruloesclerosis segmentaria y focal.

Aunque la IRA se debe generalmente a las alteraciones hemodinámicas asociadas con la enfermedad de base, la ECMO puede contribuir a mantener la disfunción renal. La gravedad de los pacientes y la complejidad del tratamiento no permiten todavía la definición exacta de los

mecanismos responsables de la instalación la IRA durante el tratamiento con ECMO.⁽⁷¹⁾

En un estudio prospectivo multicéntrico de 832 pacientes con ECMO (60% neonatos), la incidencia de IRA fue del 60 al 74% según la definición utilizada, y en las primeras 48 hs de apoyo de ECMO en 86-93% de los casos. La IRA tiene asociación significativa con mayor duración del ECMO (149 vs 121 h) y mayor riesgo ajustado de mortalidad (OR: 1.52, 1.04-2.21).⁽⁷²⁾

Injuria renal aguda neonatal. Clasificación fisiopatológica⁽⁶⁹⁾

La fisiopatología de la IRA neonatal es única, con su bajo FG, su nefrogénesis y desarrollo tubular en curso, su alta resistencia vascular renal y alta actividad de renina plasmática.

Sus comorbilidades también lo son: la displasia broncopulmonar, el conducto arterioso permeable y la enterocolitis necrotizante.

Las causas de fallo renal agudo son múltiples y se las puede agrupar en: pre-renales, renales y post-renales. La IRA pre-renal es una forma de fallo renal causada por factores que comprometen la perfusión del riñón y potencialmente reversible con la restauración de un adecuado flujo sanguíneo renal. Si esta no se logra puede progresar a la necrosis tubular aguda (NTA). En la IRA renal, los riñones han sufrido un daño intrínseco que se considera de mayor gravedad cuanto más importante y prolongada es la oligoanuria. En la IRA obstructiva, la obstrucción al flujo urinario eleva la presión intratubular y reduce de esta forma la filtración glomerular, con oliguria persistente.

En el neonato ocurre con mayor frecuencia injuria renal secundaria a hipoxia por asfixia perinatal o sepsis. La IRA pre-renal es la más frecuente (85%), sus causas más comunes son:

1. Aumento de pérdidas insensibles, fototerapia, fiebre.
2. Estados con perfusión renal reducida: Insuficiencia cardíaca, hipotensión severa- hipovolemia.

Son diagnósticos de IRA pre-renal, en RNT:

- Densidad urinaria > 1018.

- Osmolaridad urinaria > 500 mOsm/l.
- Na Ur: < 10 mEq/l.
- FeNa < 2% (<32 S 3%, <30 S 5%). Esta prueba no es válida si el RN recibe diuréticos.

Las etiologías más frecuentes de IRA parenquimatosa son:

1. Injuria isquémica: necrosis tubular aguda.
2. Sepsis.
3. Drogas: aminoglucósidos, anfotericina, contraste, indometacina, diuréticos, aciclovir.
4. Cirugía cardíaca en pacientes con cardiopatías congénitas.
5. Trombosis de vena y/o arteria renal.
6. Otras etiologías de falla renal aguda en período neonatal, las malformaciones de riñón y vías urinarias: displasia renal y/o uropatía obstructiva asociada y también el síndrome nefrótico congénito.

Son diagnósticos de IRA renal, parenquimatosa en el RNT:

- Densidad urinaria: ≤1010.
- Osmolaridad urinaria: ≤300 mOsm/l.
- Na Ur: >30 mEq/l.
- FeNa: > 3%.

La IRA obstructiva es la menos frecuente (3%). Ocurre en pacientes con obstrucción renal bilateral o unilateral en riñón único. Las etiologías de IRA post-renal son:

- 1) Válvula de uretra posterior
- 2) Vejiga neurogénica
- 3) Estenosis de uretra (traumática)
- 4) Sonda acodada
- 4) Litiasis

Son diagnósticos de IRA post-renal, obstructiva en el RNT:

- Densidad urinaria: inicialmente pre-renal, luego renal.
- Osmolaridad urinaria: inicialmente pre-renal, luego parenquimatosa.
- Na Ur: inicialmente < 10 mEq/l, luego >30 mEq/l.
- FeNa: inicialmente < 1%, luego > 3%.

Riesgo de enfermedad renal crónica

- Recién nacido pretérmino y/o bajo peso.

Si bien la nefrogénesis puede continuar hasta 40 días luego del nacimiento, la masa nefronal del RNPT es anormal, por ejemplo en un RN con 25 semanas de EG la nefrogénesis puede continuar hasta la semana 31-32, pero si fuera un RNT, la continuaría hasta la semana 36.⁽⁷³⁾ A la fecha no parece existir ningún estudio poblacional prospectivo que confirme asociación entre prematuridad y enfermedad renal crónica (ERC). Muchos RNPT también son BPEG, requieren internación en la UCIN, cursan múltiples interurrencias y reciben medicación nefrotóxica.

Varias publicaciones muestran asociación entre bajo peso al nacimiento y ERC, proteinuria e HTA. Un estudio caso control, en niños con y sin ERC mostró que aquellos RNBP tenían 3 veces más riesgo de ERC comparados con los de peso adecuado.⁽⁷⁴⁾ Un meta análisis que incluyó más de 31 estudios y 2.000.000 de pacientes, mostró que el BPEG estaba asociado a un 80% riesgo de microalbuminuria, 80% de FG disminuido, y 60% de ERC terminal.⁽⁷⁵⁾ Un estudio de cohorte prospectivo, llamado FANCY (Follow-up of Acute kidney Injury in Neonates during Childhood Years), en niños con edad entre 3 y 7 años que realizaban un control de salud, mostró que 20/34 habían tenido IRA neonatal (Clasificación KDIGO: estadio 1, n=8; estadio 2, n=9; y estadio 3, n=3). A una mediana de edad 5 años, el grupo con IRA neonatal tuvo cuatro veces más riesgo de disfunción renal que el grupo sin IRA (IC 95%: 1.2–17.1), p = 0.01). El 26% de la cohorte tenía un FGe <90 ml/min/1,73 m² utilizando cistatina C sérica.⁽⁷⁶⁾

- Otros grupos de neonatos vulnerables.

Un estudio en población adulta mostró que el 50% de adultos con cardiopatías congénitas tenían secuelas renales.⁽⁷⁷⁾ Otro estudio en niños que habían recibido ECMO mostró que un tercio tenía secuelas renales.⁽⁷²⁾ Finalmente, una revisión sistemática que incluyó 10 estudios de cohorte en 346 niños con IRA y seguimiento promedio de 6.5 años, la incidencia acumulada promedio cada 100 pacientes/año de proteinuria

fue de 3.1, de hipertensión 1.4, de falla renal terminal 0.9 y de muerte 3.7.⁽⁷⁸⁾

La American Academy of Pediatrics (AAP), en su guía de detección y tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes, reconoce una mayor prevalencia de HTA en niños con antecedentes de prematuridad y/o bajo peso para la edad gestacional. En niños sanos recomienda la toma anual de la TA a partir de los 3 años de vida. En los pacientes RNPT < 32 semanas de gestación, BPEG, MBPEG, internados en la UCIN y cateterismo de arteria umbilical, toma de la TA antes de los 3 años.⁽⁷⁹⁾

CONCLUSIÓN

Existe falta de conocimiento y de consenso referentes al diagnóstico de la Injurias Renales Agudas Neonatales. Es imperativa la identificación de esta población de riesgo y su seguimiento alejado en forma interdisciplinaria.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol*. 2002;14(8):2178-87.
- 2) Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(5):875-85.
- 3) Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE, Gardner JJ, Maxvold NJ, Brophy PD. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(12):1067-71.
- 4) Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkova CI, Gottesman R, Dancea A, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int*. 2009;76(8):885-92.
- 5) Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, et al. Acute kidney injury is

an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care*. 2011;15(3):R146.

- 6) Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int*. 2012;81(9):819-25.
- 7) Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(4):523-30.
- 8) Kent AL, Charlton JR, Guillet R, Gist KM, Hanna M, El Samra A, et al. Neonatal Acute Kidney Injury: A Survey of Neonatologists' and Nephrologists' Perceptions and Practice Management. *Am J Perinatol*. 2018;35(1):1-9.
- 9) Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):184-94.
- 10) Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr*. 2016;4:68.
- 11) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
- 12) Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996;50(3):811-8.
- 13) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12.
- 14) Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71(10):1028-35.

- 15) Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(3):571-90.
- 16) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138.
- 17) Ricci Z, Cruz DN, Ronco C. Classification and staging of acute kidney injury: beyond the RIFLE and AKIN criteria. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):201-8.
- 18) Friedman A. Laboratory assessment and investigation of renal function. En: *Pediatric nephrology*. 6th ed. rev. Ellis D. Avner, et al. (eds.). Berlin: Springer, 2009, v. 1, 491-4.
- 19) Kuure S, Vuolteenaho R, Vainio S. Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation. *Mech Dev.* 2000;92(1):31-45.
- 20) Osathanondh V, Potter EL. Development of human kidney as shown by microdissection. III. Formation and interrelationship of collecting tubules and nephrons. *Arch Pathol.* 1963;76:290-302.
- 21) Hartman HA, Lai HL, Patterson LT. Cessation of renal morphogenesis in mice. *Dev Biol.* 2007;310(2):379-87.
- 22) Veille JC, McNeil S, Hanson R, Smith N. Renal hemodynamics: longitudinal study from the late fetal life to one year of age. *J Matern Fetal Investig.* 1998;8(1):6-10.
- 23) Gilbert JS, Lang AL, Grant AR, Nijland MJ. Maternal nutrient restriction in sheep: hypertension and decreased nephron number in offspring at 9 months of age. *J Physiol.* 2005; 565(Pt 1):137-47.
- 24) Hoppe CC, Evans RG, Bertram JF, Moritz KM. Effects of dietary protein restriction on nephron number in the mouse. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(5):R1768-74.
- 25) Gilbert T, Lelievre-Pegorier M, Malienou R, Meulemans A, Merlet-Benichou C. Effects of prenatal and postnatal exposure to gentamicin on renal differentiation in the rat. *Toxicology.* 1987;43(3):301-13.
- 26) Singh RR, Moritz KM, Bertram JF, Cullen-McEwen LA. Effects of dexamethasone exposure on rat metanephric development: in vitro and in vivo studies. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293(2):F548-54.
- 27) Sutherland MR, Yoder BA, McCurnin D, Seidner S, Gubhaju L, Clyman RI, et al. Effects of ibuprofen treatment on the developing preterm baboon kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(10):F1286-92.
- 28) Taal HR, Geelhoed JJ, Steegers EA, Hofman A, Moll HA, Lequin M, et al. Maternal smoking during pregnancy and kidney volume in the offspring: the Generation R Study. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1275-83.
- 29) Gray SP, Kenna K, Bertram JF, Hoy WE, Yan EB, Bocking AD, et al. Repeated ethanol exposure during late gestation decreases nephron endowment in fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(2):R568-74.
- 30) Strube YN, Beard JL, Ross AC. Iron deficiency and marginal vitamin A deficiency affect growth, hematological indices and the regulation of iron metabolism genes in rats. *J Nutr.* 2002;132(12):3607-15.
- 31) Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol.* 1999;277(2):F157-75.
- 32) Abi Khalil C, Travert F, Fetita S, Rouzet F, Porcher R, Riveline JP, et al. Fetal exposure to maternal type 1 diabetes is associated with renal dysfunction at adult age. *Diabetes.* 2010;59(10):2631-6.
- 33) Sampson MG, Robertson CC, Martini S, Mariani LH, Lemley KV, Gillies CE, et al. Integrative Genomics Identifies Novel Associations with APOL1 Risk Genotypes in Black NEPTUNE Subjects. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):814-23.
- 34) Askenazi DJ, Goldstein SL. Renal conditions. En: *Manual of neonatal care*. John P. Cloherty, et al. (eds.). 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2012, pp. 350-76.
- 35) Fanos V, Loddo C, Puddu M, Gerosa C, Fanni D, Ottonello G, et al. From ureteric bud to the first glomeruli: genes, mediators, kidney alterations. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(1):109-16.
- 36) Crobe A, Desogus M, Sanna A, Fraschini M, Gerosa C, Fanni D, et al. Decreasing podocyte number during human kidney intrauterine development. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307(9):F1033-40.
- 37) Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000;15(1-2):119-24.
- 38) Hartnoll G, Bétrémieux P, Modi N. Body water content of extremely preterm infants at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83(1):F56-9.
- 39) Lunn AJ, Shaheen I, Watson AR. Acute renal insufficiency in the neonatal intensive care unit. *Arch*

- Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(5):F388.
- 40) Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, Majumdar S, Narang A. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr.* 2005;51(5):295-9.
 - 41) Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(2):191-6.
 - 42) Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2011;69(4):354-8.
 - 43) Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol.* 2014;41(3):487-502.
 - 44) Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Libório AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):901-9.
 - 45) Ricci Z, Ronco C. Neonatal RIFLE. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2211-4.
 - 46) Estados Unidos. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Neonatal Acute Kidney Injury Workshop (April 9, 2013) [Internet]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/news/meetings-workshops/2013/neonatal-acute-kidney-injury-workshop> (citado: 04/03/2019).
 - 47) Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(3):184-94.
 - 48) Selewski DT, Akcan-Arikan A, Bonachea EM, Gist KM, Goldstein SL, Hanna M, et al. The impact of fluid balance on outcomes in critically ill near-term/term neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatr Res.* 2019;85(1):79-85.
 - 49) Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteijn EM. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(10):2107-13.
 - 50) Goldman J, Becker ML, Jones B, Clements M, Leeder JS. Development of biomarkers to optimize pediatric patient management: what makes children different? *Biomark Med.* 2011;5(6):781-94.
 - 51) Bennett MR, Nehus E, Haffner C, Ma Q, Devarajan P. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(4):677-85.
 - 52) Parikh CR, Han G. Variation in performance of kidney injury biomarkers due to cause of acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(6):1023-6.
 - 53) Saeidi B, Koralkar R, Griffin RL, Halloran B, Ambalavanan N, Askenazi DJ. Impact of gestational age, sex, and postnatal age on urine biomarkers in premature neonates. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(11):2037-44.
 - 54) De Freitas MJ, Seeherunvong W, Katsoufis CP, Ramachandra Rao S, Duara S, Yasin S, et al. Longitudinal patterns of urine biomarkers in infants across gestational ages. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(7):1179-88.
 - 55) Askenazi DJ, Koralkar R, Patil N, Halloran B, Ambalavanan N, Griffin R. Acute kidney injury urine biomarkers in very low-birth-weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1527-35.
 - 56) El-Gammacy TM, Shinkar DM, Mohamed NR, Al-Halag AR. Serum cystatin C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(5):352-7.
 - 57) Hazle MA, Gajarski RJ, Aiyagari R, Yu S, Abraham A, Donohue J, et al. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(4):861-7.
 - 58) Hoffman SB, Massaro AN, Soler-García AA, Perazzo S, Ray PE. A novel urinary biomarker profile to identify acute kidney injury (AKI) in critically ill neonates: a pilot study. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(11):2179-88.
 - 59) Libório AB, Branco KM, Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *Biomed Res Int.* 2014;2014:601568.
 - 60) Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol.* 1999;16(6):287-95.
 - 61) Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(9):1505-17.
 - 62) Oncel MY, Canpolat FE, Arayici S, Alyamac Dizdar E, Uras N, Oguz SS. Urinary markers of acute kidney

- injury in newborns with perinatal asphyxia (.). *Ren Fail.* 2016;38(6):882-8.
- 63) Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62(1):237-44.
 - 64) Tang J, Liu N, Zhuang S. Role of epidermal growth factor receptor in acute and chronic kidney injury. *Kidney Int.* 2013;83(5):804-10.
 - 65) Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80(4):338-47.
 - 66) Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62(1):237-44.
 - 67) Ottonello G, Dessì A, Neroni P, Trudu ME, Manus D, Fanos V. Acute kidney injury in neonatal age. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(2):e030246.
 - 68) Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr.* 2011;158(2 Suppl):e29-33.
 - 69) Safina AI, Daminova MA, Abdullina GA. Acute kidney injury in neonatal intensive care: Medicines involved. *Int J Risk Saf Med.* 2015;27(Suppl 1):S9-S10.
 - 70) Kent AL, Brown L, Broom M, Broomfield A, Dahlstrom JE. Increased urinary podocytes following indomethacin suggests drug-induced glomerular injury. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1111-7.
 - 71) Villa G, Katz N, Ronco C. Extracorporeal membrane oxygenation and the kidney. *Cardiorenal Med.* 2015;6(1):50-60.
 - 72) Fleming GM, Sahay R, Zappitelli M, King E, Askenazi DJ, Bridges BC, et al. The Incidence of Acute Kidney Injury and Its Effect on Neonatal and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Outcomes: A Multicenter Report From the Kidney Intervention During Extracorporeal Membrane Oxygenation Study Group. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(12):1157-69.
 - 73) Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003;63(6):2113-22.
 - 74) Khalsa DD, Beydoun HA, Carmody JB. Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(9):1509-16.
 - 75) White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(2):248-61.
 - 76) Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR. Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):1067-76.
 - 77) Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, Babu-Narayan SV, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2008;117(18):2320-8.
 - 78) Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2014;15:184.
 - 79) Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904

Recibido en su forma original: 28 de marzo de 2019
 En su forma en corregida: 15 de abril de marzo de 2019
 Aceptación final: 22 de abril de 2019
 Dra. Marta Lidia Monteverde
 Servicio de Nefrología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina
 e-mail: totopeque2@gmail.com