

Curso 1993/94
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

MARGARITA MONGE ZAMORANO

**Estudio de la incidencia de lesiones morfológicas
y de alteraciones funcionales renales tardías
en niños con muy bajo peso al nacimiento.
Análisis de los posibles factores determinantes**

Directores
EDUARDO DOMENECH MARTÍNEZ
RAÚL TRUJILLO ARMAS



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

A mi familia:

A mis padres,

A mis hermanos,

A mi abuela,

A mi tía Leonor.

AGRADECIMIENTOS

1. A los directores de esta Tesis, **Prof. Domenech Martínez** y **Prof. Trujillo Armas** por su ayuda y su estímulo.
2. Al **Dr. García Nieto**, que me enseñó el arte de la Nefrología Pediátrica y que ha sido el alma de esta Tesis.
3. A la **Dra. Muros de Fuentes** y a la **Dra. León López**, por su inestimable y cuidadoso trabajo en las determinaciones analíticas sin las que no hubiera podido realizarse este estudio.
4. A la **Dra. Quintero Quintero**, por su disponibilidad y su esmero en la realización de las ecografías.
5. Al **Prof. Sánchez Bruno**, por su gran ayuda en el estudio estadístico realizado.

6. Al Departamento de Pediatría del Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, por su colaboración en el estudio, especialmente a los neonatólogos, cuyo trabajo de años nos ha permitido realizar esta Tesis.

7. A la Sociedad Canaria de Pediatría y a su Junta Directiva que nos facilitó la estancia en el Albert Einstein College of Medicine de Nueva York, donde pudimos exponer nuestros resultados y recibir la crítica de los expertos.

8. Al Servicio de Nefrología del Hospital Nuestra Sra de la Candelaria, en especial al Dr. Gallego Mora-Esperanza, de quién partió la idea del proyecto y que colaboró con nosotros en la primera fase del estudio.

9. A la Dirección, a la Comisión de Docencia y al Comité de Investigación del Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, que nos facilitó la realización del trabajo y nos prestaron todos los medios técnicos y humanos de que disponen.

10. Al personal del Servicio de Archivos del Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria que amablemente nos ayudaron a conseguir las historias clínicas.

11. Al personal de enfermería, y auxiliar del Departamento de Pediatría y del Servicio de Nefrología del Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, y en particular al personal de neonatología y de consultas externas, cuyo trabajo fue fundamental para la realización de esta tesis.

12. Al personal de enfermería, técnico y auxiliar del laboratorio, en especial a D^a Angeles Suárez cuya colaboración fue indispensable en la recolección de las muestras.

13. Al bibliotecario del Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria, D. Víctor Mota, por su colaboración en la bibliografía.

14. A los miembros del departamento de Nefrología Pediátrica del Albert Einstein College of Medicine de la Universidad de Yeshiva de Nueva York, que nos aportaron su gran conocimiento y su experiencia en el tema de esta Tesis.

15. A la Dra. Marco García, a la Dra. Ruiz y Ruiz de Gopegui y al Dr. Torres Lana, por su ayuda inestimable en la edición, y por lo que es más importante, por su amistad.

16. A los Dres. Gutiérrez del Olmo Galván y Pérez de Oteyza, del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid, que me enseñaron los primeros pasos de la Medicina y consiguieron que me gustara.

17. A las familias de los niños que hemos estudiado, por su colaboración para que el proyecto pudiera realizarse.

18. A mi familia, de manera especial a mis padres por su apoyo incondicional y por su constante presencia en la sombra.

INDICE

Introducción:

1. Fisiología fetal y neonatal ***** 1
2. Efectos de los factores de
estrés sobre el riñón inmaduro ***** 28
3. Insuficiencia renal aguda neonatal;
Secuelas a largo plazo. ***** 43
4. Calcificaciones renales neonatales ***** 47

Justificación y Objetivos: ***** 49

Material y método: ***** 51

Resultados: ***** 64

Discusión: ***** 112

Conclusiones: ***** 135

Bibliografía: ***** 137

Introducción

INTRODUCCION

1. FISIOLOGIA RENAL FETAL Y NEONATAL

1.1. NEFRONOGENESIS

En el ser humano la nefronogénesis se completa al terminar la 36 semana de gestación. Las últimas nefronas formadas se localizan en la región subcapsular de la corteza y se reconocen por su inmadurez. El proceso de inducción nefrogénica es tan preciso que la cuantificación de la actividad nefrogénica presente en la corteza renal al nacimiento puede usarse como índice anatómico de la edad gestacionalⁱ. En el riñón del recién nacido a término (38 - 40 semanas), existen unas pocas nefronas primitivas que se reconocen por su gran celularidad, y sus glomérulos rudimentarios que carecen de polo vascular.

Las variaciones de cada una de las nefronas de las diferentes regiones de la corteza en cuanto a tamaño y configuración, al nacimiento, y los cambios durante el desarrollo postnatal han sido cuidadosamente estudiados por Fetterman y colsⁱⁱ. Las dimensiones anatómicas y las características de las nefronas del recién nacido son muy

****Introducción****

diferentes a las del adulto. Lo más llamativo es el escaso desarrollo de los túbulos proximales en relación a sus correspondientes glomérulos. El diámetro glomerular medio en el riñón del recién nacido es alrededor de 0.11 mm (casi un tercio del correspondiente al del adulto - 0.28 mm), mientras que la longitud media de los túbulos proximales es de alrededor de 2 mm (un décimo de la del adulto - 20 mm).

La heterogeneidad nefronal (variación del tamaño entre las nefronas del mismo nivel de la corteza) es otra de las características del riñón del recién nacido. La variación entre las longitudes de los túbulos proximales, unos más cortos y otros más largos, es también superior en el recién nacido a término que en el adulto (11 veces frente a 2 veces). Con respecto a los glomérulos, la variación es mucho menor, siendomuchos más uniformes en tamaño.

Las dimensiones también varían en relación a su localización en la corteza, reflejando las diferencias en la "edad" de la nefrona. Los diámetros glomerulares medios en los tres niveles de la corteza del riñón del neonato son de 0.106 mm en la zona externa, de 0.115 mm en la zona media, y de 0.129 mm en la zona interna. La longitud media del túbulo proximal varía en el mismo sentido: zona externa 1.26 mm, zona media 1.73 mm y zona interna 2.46 mm, respectivamente.

Las diferencias en las dimensiones contrastan con los hallazgos en el riñón maduro, en el que los diámetros glomerulares medios son iguales a todos los niveles y los túbulos proximales más largos se encuentran en las nefronas de la zona externa.

****Introducción****

Estas diferencias en cuanto al tamaño entre las nefronas de los distintos niveles de la corteza desaparecen entre los 12 y los 14 meses de edad.

Las diferencias en los diámetros glomerulares en las zonas interna y externa del riñón del recién nacido son suficientes como para que exista una diferencia significativa en la tasa de filtración glomerular (GFR) de las nefronas aisladas en cada una de las dos zonas, siendo mayor en las nefronas más maduras de la zona interna. Sin embargo, a pesar de la heterogeneidad, los glomérulos están bien proporcionados con respecto a sus túbulos en lo que al tamaño se refiere. Así, los glomérulos más pequeños y menos maduros que se encuentran en la zona externa de la corteza, tienen también los túbulos proximales más cortos y menos tortuosos, mientras que los más grandes y maduros de la zona interna tienen los túbulos más largos y tortuosos. Estos hallazgos indican que el crecimiento de cada una de las nefronas durante la organogénesis es generalmente alométrico, manteniéndose así el balance en cuanto a las dimensiones físicas de cada uno de los glomérulos y sus respectivos túbulos.

El crecimiento de las nefronas en el periodo postnatal precoz disminuye la heterogeneidad y aproxima las características de este riñón a las del adulto, aumentando el tamaño tubular más que el glomerular.

La heterogeneidad de glomérulos y nefronas al nacimiento es una consecuencia del patron centrípeto de formación nefronal durante la vida fetal. Las diferencias que aparecen al

****Introducción****

nacimiento en cuanto al tamaño de los túbulos y el asa de Henle son responsables en gran parte de las diferencias encontradas al comparar cuantitativamente la función renal en niños y neonatos. Todas las partes de la nefrona aumentan en tamaño a medida que maduran, pero los cambios más llamativos consisten en la elongación de las asas de Henle y el aumento de tortuosidad de los túbulos proximales. Técnicas de microdissección han revelado que las asas de Henle son invariablemente más cortas en las nefronas formadas más recientemente, haciéndose progresivamente más largas en las nefronas más antiguas. Fetterman y cols encontraron que un 20% de las asas de Henle permanecían aún en la corteza en los neonatos a término.

Después del nacimiento, a medida que el riñón aumenta de tamaño, todas las asas de Henle se alargan aunque mantienen sus posiciones relativas a lo largo de toda la vida. El resultado es que los extremos de todas las asas de Henle se encuentran en los dos tercios internos de la médula. En el riñón completamente desarrollado la localización de los extremos de las asas de Henle se relaciona con la edad de formación nefronal. Así, las asas de las primeras nefronas se colocan próximas a la pelvis renal y las de las últimas formadas se colocan pegadas a la corteza. Los segmentos estrechos del asa de Henle de las nefronas más jóvenes no pueden verse hasta algún tiempo después del nacimiento y están limitados a las porciones descendentes. En el riñón maduro, solamente las asas de Henle que alcanzan casi la pelvis renal tienen segmentos estrechos que se extienden en el asa ascendente. Los túbulos contorneados proximales sufren

****Introducción****

cambios importantes después del nacimiento haciéndose más largos y más tortuosos. El aumento de espacio necesario para acomodar estos túbulos proximales más grandes, es una de las razones a las que se debe el aumento del tamaño renal desde el nacimiento hasta la madurez.

El aumento postnatal del GFR y del flujo plasmático renal van asociados al aumento en las dimensiones físicas de cada una de las nefronas. Como ya hemos dicho, la heterogeneidad en el tamaño de las nefronas, que es una característica del riñón del recién nacido, desaparece alrededor del primer año de vida.

Durante toda la infancia hay un aumento progresivo en el tamaño y diámetro de los glomérulos. Sin embargo, la longitud del túbulo proximal no se iguala a la del adulto hasta la adolescencia tardía.

En algunas especies animales (rata, perro, conejo de Indias)^{iii,iv}, la nefronogénesis continúa después del nacimiento y lo mismo ocurre en el recién nacido pretérmino de menos de 36 semanas de gestación^{v,vi}.

1.2. FUNCION RENAL INTRAUTERINA. PRODUCCION DE ORINA

Aunque la placenta es el más importante órgano regulador de la homeostasis corporal del feto, de tal modo que una función renal intacta no es necesaria para el crecimiento fetal, la función renal en este momento de la vida es necesaria para el

****Introducción****

desarrollo final fetal. El ejemplo mas obvio es el efecto de la reducida producción urinaria en el volumen de líquido amniótico y secundariamente en el desarrollo de malformaciones congénitas. En el feto humano, la producción urinaria comienza alrededor de la 5ª semana de gestación. Kurjak y cols.^{vii} observaron un incremento en la producción de orina desde 2 ml/hora (4.5 ml/Kg/hora) a las 20 semanas de gestación hasta alrededor de 12 ml/hora (6 ml/Kg/hora) a las 32 semanas y a 26 ml/hora (8 ml/Kg/hora) a las 39 semanas. Después, la producción urinaria se reduce bruscamente^{viii}. Los factores que regulan la producción fetal urinaria en el humano, son escasamente conocidos. La administración materna de furosemda produce una respuesta diurética.

Sin embargo, en el feto estresado o en embarazos anormales puede no observarse dicha respuesta, pudiendo apreciarse, incluso, una baja producción urinaria, incluso cuando la función renal es normal^{ix}. Ello puede ser debido a un incremento de los niveles de hormona antidiurética, de la que se sabe que está incrementada en neonatos estresados al nacimiento^x o en fetos de cordero sometidos a hipovolemia o bien a asfixia.

Otras hormonas también pueden influir en la producción fetal de orina, tales como la aldosterona y el cortisol. Este, que tiene una escasa acción en el riñon adulto, salvo a altas dosis, produce un aumento del flujo urinario fetal y un incremento en la excreción urinaria de sodio, potasio y cloro^{xi}.

En las semanas de gestación 34 a 40, el feto humano produce diariamente entre 200 a 600 ml. de líquido amniótico^{xii}. Sin

****Introducción****

embargo, no está clara la relación entre la producción fetal de orina y el volumen de líquido amniótico. Van Otterlo y cols. no encontraron relación entre ambos parámetros^{xiii}. No obstante, es conocido que un bajo flujo urinario se asocia con la presencia de oligohidramnios^{xiv}.

El riñón fetal puede responder a diversos estímulos externos. Así, la aparición de polihidramnios materno y la hiponatremia neonatal se han descrito en asociación con la ingestión materna prolongada de clorotiazida^{xv}. Es conocido que el riñón fetal responde a la deplección de sal, incrementando el volumen urinario, en un intento de corregir la natremia fetal y el balance hídrico. Se ha descrito una fuerte correlación entre el volumen plasmático materno y el volumen del líquido amniótico cuando se excluyen las malformaciones fetales y las gestaciones de mujeres diabéticas^{xvi}.

1.3. FLUJO PLASMÁTICO RENAL

En el feto humano se sabe que menos del 5% del gasto cardiaco entra en la circulación renal^{xvii}. La resistencia vascular renal en fetos de mamíferos^{xviii}, al igual que la resistencia vascular pulmonar, se mantiene elevada cuando la resistencia sistémica vascular es baja^{xix,xx}. El flujo plasmático renal aumentando de forma gradual durante el crecimiento y desarrollo normal hasta llegar a la vida adulta, en que el riñón recibe el 25% o más del gasto cardiaco^{xxi}.

Este aumento en el flujo sanguíneo renal que se produce como

****Introducción****

consecuencia del desarrollo se ha visto que está en relación con una disminución temporal en la resistencia vascular y con un aumento de la resistencia vascular sistémica. El patrón de cambio en el flujo plasmático renal y su distribución intracortical son similares en varias de las especies de mamíferos estudiadas^{,xxii,xxiii}, aunque no hay datos en humanos para poder hacer comparaciones.

La distribución del flujo sanguíneo intracortical cambia alrededor del momento en que la nefronogénesis se ha completado^{xxiii,xxiv}. Como ya hemos dicho, la nefronogénesis en el humano se completa entre la 34 y la 36 semana después de la concepción^{,xxv}. Se desconoce cual es la señal biológica para que se produzca este cambio en el flujo plasmático renal y en su redistribución.

1.4. FILTRADO GLOMERULAR RENAL

La filtración glomerular comienza muy precozmente, a las 10-12 semanas de edad conceptual^v. La edad más temprana a la que se ha medido el GFR en humanos es a las 24-26 semanas postconcepción en 10 recién nacidos cuyo GFR fué 0.32 ± 0.24 ml/min^{vi}.

Es conocido que el GFR aumenta a medida que avanza la maduración y sigue un patrón similar en el feto que aún permanece en el útero y en el recién nacido prematuro^{xxvi,xxvii,xxviii}. En un estudio hecho en 72 niños entre 32-34 semanas de edad conceptual se vió que el GFR era 4.5 veces superior al correspondiente a las 24 y 26 semanas (media:1.46 ml/min)^{,xxviii}.

****Introducción****

En otro grupo de 118 niños entre 38 y 40 semanas postconcepción se encontró un GFR de 4.67 ml/min, lo que significa un aumento de 14 veces con respecto al primer grupo y que sería el equivalente postnatal al tercer trimestre de gestación^{,xxviii}.

De siempre se aceptaba que el nacimiento impone nuevas exigencias al riñón del recién nacido al interrumpirse la función placentaria y que esto era lo que estimulaba que el GFR aumentara rápidamente en todos los recién nacidos de más de 34 semanas de edad postconcepcional^{,xxvii,xxviii,xxix}. Se ha visto que no ocurre lo mismo para los que nacen antes, ya que los recién nacidos de 26 semanas postconcepción muestran muy pocos cambios en el GFR tras el nacimiento, pero aumenta mucho el mismo a las 6 u 8 semanas de vida postnatal, que corresponderían a las 34 semanas postconcepcionales (gestacionales + postnatales). Este mismo patrón de desarrollo se ha observado en los mamíferos estudiados hasta la fecha, con un aumento importante del GFR en el momento en que se completa la nefronogénesis según las especies. En el niño a término^{xxi}, el cordero^{xxii} y el conejo de Indias^{xxx} la nefronogénesis se completa en el útero y el GFR en estas especies muestra un aumento rápido después del nacimiento. Por el contrario en el recién nacido muy prematuro^{,xxv}, la rata^{xxxi} y el perro^{xxiv} la nefronogénesis se completa durante la vida postnatal y el pico de aumento de GFR tarda en aparecer.

Cuando se estudiaron animales en estados de maduración renal apropiados, el aumento en la aceleración del GFR se atribuyó al aumento en la filtración de las nefronas superficiales que estaba relacionado en el tiempo con el aumento

****Introducción****

en el flujo plasmático renal total y a su redistribución centrífuga dentro de la corteza renal. Aunque no existen estudios de distribución del flujo plasmático renal en humanos antes y después de la nefronogénesis, parece razonable pensar que el paralelismo en los patrones de desarrollo de maduración funcional renal para el flujo plasmático renal y el GFR entre los humanos y el resto de los mamíferos, compartiría este mecanismo fisiológico.

1.5. MANEJO TUBULAR DEL SODIO Y CLORO

Existen muchos estudios que confirman la escasa capacidad del riñón del recién nacido para regular el balance de sodio, pero pocos de estos estudios se han hecho reproduciendo las condiciones clínicas en que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos los recién nacidos enfermos. Por otro lado los experimentos realizados en animales recién nacidos se han hecho durante o después de periodos de estrés, como son la cirugía mayor y la anestesia, que de por sí se sabe que alteran el flujo plasmático renal y la hemodinámica intrarrenal^{xxxii,xxxiii}.

La sobrecarga salina en animales se ha venido haciendo mediante la administración intravenosa de 5 a 15 mEq/Kg de peso en 30 minutos, recogándose la orina durante dos horas. Brace^{xxxiv}, observó que menos del 10% del cloruro sódico isotónico que se inyecta intravenoso en fetos de cordero, permanece en el espacio intravascular más de 5 minutos. Goldsmith y cols.^{xxxv} encontraron que los riñones de perros recién nacidos no podían

****Introducción****

eliminar más del 10% de una sobrecarga salina por vía intravenosa de una solución isotónica de cloruro sódico.

Arant^{xxxvi}, experimentando con cachorros recién nacidos a los que infundía 10 ml/Kg de solución de cloruro sódico isotónico en 5 minutos, encontró que la fracción del volumen infundido que se excreta en la orina, varía directamente con los cambios en la presión arterial que produce la perfusión.

La dificultad para eliminar una sobrecarga salina intravenosa da poca idea de qué es lo que ocurre con la capacidad de excreción del riñón del recién nacido en situaciones habituales.

Existen datos suficientes para aseverar que el riñón del recién nacido es capaz de mantener el balance de sodio en condiciones fisiológicas. Otro tema muy distinto es el manejo del sodio en el recién nacido sometido a estrés.

Aunque el GFR es desproporcionadamente bajo en el recién nacido cuando se compara con el del adulto, la limitada capacidad del riñón del neonato para excretar cloro y sodio no puede explicarse solamente por esta diferencia en el GFR. Alrededor del 40% del sodio filtrado se reabsorbe en la nefrona proximal en el riñón de los mamíferos inmaduros, en comparación con el 60% que se reabsorbe en el adulto euvolémico^{xxxvii,xxxviii}. Por el contrario, en los recién nacidos muy prematuros, más del 60% del sodio filtrado llega a las zonas más distales de la nefrona, donde o se reabsorbe o se excreta en la orina^{xxxix}. El riñón del recién nacido responde exactamente igual que el del adulto a los cambios en el volumen de sangre efectivo arterial. Cuando el

****Introducción****

riñón, adulto o neonatal, se somete a una diuresis salina o acuosa, la fracción de filtrado glomerular que se excreta en la orina (V/GFR) aumenta y la reabsorción de la mayoría de las sustancias que se manejan principalmente en la nefrona proximal disminuyen^{xxxviii,xxxix,xl}.

Más aún, se han correlacionado los cambios en la función tubular renal con cambios en el V/GFR para el sodio^{xli,xlii}, cloro^{xliii}, bicarbonato^{xliv}, calcio y fósforo^{xlv,xlvi}, glucosa^{xlvii}, ácido úrico^{xlviii,xlix} y β_2 -microglobulina^{xxviii}. A pesar de la existencia de diferencias cuantitativas, cualitativamente la respuesta a los cambios en la presión de perfusión renal son casi idénticos en los dos extremos de desarrollo renal.

Después del nacimiento, cuando el volumen extracelular disminuye como consecuencia de la excreción urinaria de cloro y de sodio y agua o por el uso de diuréticos o de diálisis peritoneal, la reabsorción tubular proximal de todas las sustancias aumenta y el riñón de los prematuros madura en cuestión de días.

En estudios en niños recién nacidos entre 28 y 42 semanas de edad concepcional que presentan una diuresis acuosa espontánea, la reabsorción de sodio (CH_2O) y la carga de Na ($\text{CH}_2\text{O} + \text{CNa}$) en la nefrona distal varían directamente con el V/GFR, cuando menos del 20% del filtrado glomerular se excreta en la orina. Cuando el V/GFR excede del 20%, la reabsorción fraccional distal se reduce considerablemente y la excreción fraccional de sodio aumenta. La excreción fraccional de sodio varía directamente con el V/GFR con independencia de la edad concepcional del recién

****Introducción****

nacido^{xliii}. La pérdida de sodio de los niños prematuros, parece estar más estrechamente relacionada con los valores habitualmente altos de V/GFR que presentan los niños más inmaduros y con un aumento de la oferta a la nefrona distal que no a una inmadurez cualitativa de la función tubular. Así, por ejemplo, se ha publicado que la reabsorción tubular de β_2 -microglobulina es un buen marcador de maduración tubular proximal en recién nacidos humanos. Sin embargo, se ha demostrado que la reabsorción de β_2 -microglobulina varía directamente con la expansión de volumen extracelular, que viene reflejado por el V/GFR tanto en recién nacidos humanos^{xxviii} como en perros adultos¹. La reabsorción tubular fraccional de β_2 -microglobulina en neonatos, varía en función de V/GFR con independencia de la edad gestacional. Estos fenómenos llamados avances madurativos de la función renal son más bien coincidencias durante el desarrollo que no auténticos fenómenos madurativos, ya que la mayoría de las diferencias cualitativas entre las funciones tubulares del recién nacido y del adulto pueden revertir rápidamente tras la infusión intravenosa de una sobrecarga con cloruro sódico^{xxxvii}. En cualquier caso, a la hora de valorar el manejo del sodio por el riñón del recién nacido hay que tener en cuenta no solo la edad gestacional y postnatal del niño, sino también el volumen y rapidez de infusión de fluidos, la cantidad de sodio administrada previamente, las drogas administradas, la presencia de ventilación asistida o de hemorragia intraventricular y cualquier otro tipo de estrés a que se haya visto sometido el niño.

1.6. MANEJO TUBULAR DEL POTASIO

La concentración plasmática de potasio se mantiene en límites muy estrechos y depende de dos variables: el balance externo de potasio que regula el contenido corporal de este catión y el balance interno de potasio que regula la distribución del mismo entre los espacios intra y extracelular. No hay que olvidar que más del 98% del potasio corporal está contenido en el espacio intracelular.

Situaciones de hipocaliemia y de hiperkaliemia pueden depender tanto de alteraciones del contenido corporal de potasio como de alteraciones de su distribución entre ambos espacios. La hipocaliemia se observa por lo general cuando hay un aporte insuficiente o las pérdidas son excesivas. En el recién nacido, la hipocaliemia suele observarse tras la administración prolongada de diuréticos tipo furosemida o tras hidratación prolongada con insuficiente aporte de potasio. En el recién nacido pretérmino de menos de 35 semanas de edad gestacional, la excreción renal de potasio está limitada.

El gradiente transtubular renal de potasio y el cociente UK/UNa encontrado en recién nacidos pretérmino era de 4.5 y 0.36 respectivamente, significativamente inferiores a los valores encontrados en recién nacidos a término (6.8 y 1.25 respectivamente)¹¹. Además, la caliemia se correlaciona positivamente con la edad gestacional. Estos hallazgos indican que la caliemia se mantiene normal en el prematuro, a pesar de

****Introducción****

la disminución de la bioactividad de la aldosterona, probablemente por una entrada aumentada del potasio al espacio intracelular inducida por la actividad aumentada de la insulina o la epinefrina.

Una hipercalemia de origen renal puede aparecer, sin embargo, por insuficiencia renal aguda, administración de indometacina, hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina, pseudohipoaldosteronismo primario o secundario a infección urinaria, uropatía obstructiva o trombosis venosa renal.

En los grandes prematuros pueden darse situaciones de hipercalemia transitoria que no se acompaña de oliguria ni de insuficiencia renal aguda y que pueden constituir una amenaza para la vida^{lii,liii}.

Aunque la hipercalemia ha sido atribuída a la inmadurez de la función renal, probablemente representa un desbalance agudo de la distribución corporal de potasio con salida masiva del espacio intracelular hacia el extracelular^{liv}.

1.7. MANEJO TUBULAR DEL CALCIO

La caída de calcio plasmático que se produce tras el nacimiento es más acusado en el prematuro que en el niño a término y se conoce como hipocalcemia neonatal precoz^{lv}. No se ha identificado ningún mecanismo aislado que controle la homeostasis del calcio en el recién nacido y ni la vitamina D ni el calcio previenen la hipocalcemia completamente^{lvi,lvii,lviii}. Es

****Introducción****

posible que el periodo de hipoparatiroidismo relativo que aparece en los primeros días de vida^{lix} sea un mecanismo fisiológico para corregir la hipercalcemia relativa del feto normal^{lix}. Aunque no son raros en prematuros niveles de calcio plasmáticos menores de 8 mg/dl, la hipocalcemia sintomática en niños sin estrés es rara, posiblemente porque el calcio iónico permanece por encima de niveles críticos^{lxi}. La acidosis metabólica relativa y la baja concentración de albumina sérica, son factores que favorecen el aumento de la fracción de calcio iónico.

La mayoría de los estudios hechos sobre hipocalcemia neonatal se han polarizado en el papel de la calcitonina y de la parathormona (PTH) y en el metabolismo de la vitamina D, fosfato y magnesio. En principio, se estudió la posibilidad de que esta hipocalcemia resultara por pérdida urinaria de calcio como consecuencia del desarrollo^{lix,lxii}. Recientemente, Brown y Steranka^{lxiii} encontraron que la excreción de calcio urinario en niños prematuros varía directamente con la ingesta de sodio, la excreción urinaria de sodio e inversamente con la calcemia. Goldsmith y cols.^{lxiv} observaron que la excreción de calcio urinario aumenta rápidamente tras la administración intravenosa de calcio a niños hipocalcémicos y que la furosemida originaba importante hipercalciuria. El tratamiento que se suele emplear en recién nacidos de alto riesgo que incluye fluidoterapia intensiva, furosemida y suplementos importantes de sodio, son las mismas medidas que se utilizan en adultos hipercalcémicos. Es posible que estas medidas terapéuticas puedan exagerar los

****Introducción****

mecanismos fisiológicos de adaptación fetal y conduzcan a una pérdida urinaria excesiva de calcio con la consecuente disminución de la calcemia.

Se observa hipocalcemia en la mayoría de los recién nacidos pretérmino^{lv,lix}. Sin embargo, el mecanismo subyacente no ha sido explicado del todo y es difícil de demostrar que algunas de las medidas que se recomiendan como profilácticas tengan alguna utilidad. Por un lado es conocido que el aporte placentario de calcio en las últimas semanas de gestación es mucho más alto que el de cualquier fórmula láctea, llegando hasta 330 mg/día en la 35 semana, por lo que el niño pretérmino suele estar sometido a un aporte deficitario de calcio^{lxv}. Por otra parte, el hecho de que la concentración de fosfato plasmático aumente después del nacimiento mientras que la calcemia disminuye hace pensar en un estado de hipoparatiroidismo funcional presente al nacimiento^{lx}. Una relación inversa entre la calcemia y los niveles de PTH séricos en recién nacidos, traduce una respuesta apropiada de las paratiroides neonatales a los cambios de la calcemia. Por tanto, la caída de la calcemia puede ser necesaria para disminuir los altos niveles fetales y así estimular la secreción de PTH y activar la producción de vitamina D después del nacimiento para facilitar la absorción intestinal del calcio de la leche. Ya que son muy pocos los recién nacidos normales no sometidos a estrés adicional, que presentan clínica atribuible a la hipocalcemia^{lxi,lxvi}, el descenso de la calcemia que sigue al nacimiento en niños sanos representa una respuesta fisiológica que no

****Introducción****

requiere tratamiento.

La aparición de hipocalcemia sintomática es más frecuente en niños enfermos y sugiere estrés neonatal o tratamientos que incrementen la hipocalcemia. Aunque en principio se despreciaron^{lix,lxii}, es posible que las pérdidas urinarias de calcio puedan explicar algunas facetas de esta hipocalcemia madurativa. Cuando se estudiaron recién nacidos sanos durante las primeras semanas de vida, se vió que excretaban muy poco calcio en la orina^{lxvii}. De hecho, muchos recién nacidos a término tienen calciurias indetectables. Los niños muy prematuros que presentan un mayor riesgo de sufrir hipocalcemia neonatal precoz, se vió que comparativamente con los niños a término, eliminan cantidades mayores de calcio urinario durante la primera semana de vida, pero el índice calcio/creatinina (mg/mg) rara vez es mayor de 0.20, que es el límite alto de la normalidad en niños^{lxviii}.

Por el contrario, los niños enfermos que estudiaron Goldsmith y cols. presentaban cocientes tan altos como 3 mg/mg, El tratamiento de la hipocalcemia en niños enfermos con gluconato cálcico intravenoso puede ocasionar cocientes todavía mayores. Además la administración de furosemida interfiere con la reabsorción tubular de calcio^{lxix}.

Es conocido que la nefrocalcinosis, la urolitiasis e incluso las infecciones del tracto urinario son complicaciones frecuentes de la administración crónicas de furosemida a niños con broncodisplasia pulmonar^{lxx}. La furosemida inhibe la reabsorción tubular de calcio directamente^{lxx}, mientras que las

****Introducción****

tiazidas promueven la reabsorción tubular de calcio en enfermos con hipercalciuria^{lxxviii}

El manejo renal del calcio va en general paralelo al del sodio^{lxxxi}, y en sujetos sanos sólo los excesos en la ingesta se eliminan en la orina. Los factores que aumentan la excreción de sodio como la expansión de volumen o la administración de furosemida, aumentan también la excreción urinaria de calcio. Sin embargo, se ha observado una disociación entre el manejo tubular del calcio y el de sodio a nivel de la pars recta del túbulo proximal donde se reabsorbe más calcio que sodio^{lxxxii} y en la porción del túbulo contorneado distal accesible a la micropunción, dónde la reabsorción de sodio, por el contrario es mayor que la de calcio^{lxxxiii}.

Además, la excreción urinaria de calcio es mayor que la de sodio en la hipercalcemia, mientras que la excreción de sodio es mayor que la de calcio en los estados con déficit de aldosterona, aunque cuando existen mineralocorticoides en exceso, la mayor expansión de volumen que producen conducen a una excreción mayor de calcio que de sodio^{lxxxiv}. Estos últimos hallazgos pueden explicar que la excreción de calcio sea mayor que la de sodio en los recién nacidos que de por sí presentan un hiperaldosteronismo relativo en comparación con el adulto^{lxxxv}, lo que explica también la avidez en la reabsorción del sodio en la nefrona distal del recién nacido^{lxxxvi}.

1.8. MANEJO TUBULAR DEL FOSFATO

Es un hecho conocido que los niveles de fosfatemia aumentan durante la primera semana de vida. Este fenómeno, aparentemente normal, ha sido atribuído a la capacidad limitada del riñón del recién nacido para excretar fosfato^{lxxvii}. Además, las altas concentraciones de fosfatos que contenían las fórmulas adaptadas durante los primeros estudios se vió que comprometían aún más la capacidad renal de excreción de fosfato.

La relación inversa que mantienen en el adulto la calcemia y la fosfatemia, y que supuestamente sigue existiendo en el neonato^{ix}, explicaría, ante la disminución en la calcemia que sigue al nacimiento, el consiguiente aumento de fosfatemia. Estudios posteriores de síntesis de PTH y su efecto fosfatúrico sobre el túbulo renal, han demostrado que este mecanismo existe ya en el recién nacido^{lix}. Más aún, la tasa de reabsorción tubular de fosfato (TRP), varía con los cambios en el volumen extracelular tanto en el adulto como en el recién nacido^{xlvi,lxxviii}. Cuando se estudian neonatos antes de que ingieran aporte alguno de fosfato, el TRP se comporta en función de la edad concepcional, aumentando del 85% a las 28 semanas al 93% a las 34, y al 98% a las 40 semanas. Cuando se alimenta a estos niños, el TRP desciende a menos del 80% y el fosfato aumenta de 5.9 a 9 mg/dl en la mayoría de los niños. El que los recién nacidos y los niños en crecimiento presenten cifras más altas de fosfato, no se explica por falta de respuesta tubular a factores

****Introducción****

extrarrenales como pueden ser la PTH, la vitamina D o los cambios en el volumen extracelular sino más bien a otros mecanismos que acompañan al desarrollo y que favorecen la conservación renal de fosfato. Mulroney y cols.^{lxxix} atribuyen este comportamiento, al menos en parte, a la hormona de crecimiento.

1.9. MANEJO RENAL DEL ACIDO URICO

Se ha observado en recién nacidos que la excreción de ácido úrico disminuye paralelamente a los cambios en la excreción fraccional de sodio mientras el volumen extracelular va disminuyendo^{xlviii,lxxx}. También en cachorros recién nacidos se ha observado que la excreción de ácido úrico varía directamente con los cambios de volumen extracelular, Cuando se someten perros adultos a una expansión de volumen extracelular similar a la que presentan los cachorros recién nacidos de forma fisiológica, el comportamiento de éstos en cuanto al manejo renal del ácido úrico es muy similar. Stapleton y cols.^{lxxxi} encontraron, sin embargo, un aumento de la excreción de ácido úrico en los neonatos sometidos a estrés. Se ha comunicado, incluso, la posibilidad de la asociación entre nefropatía por ácido úrico e insuficiencia renal aguda en recién nacidos^{lxxxii}.

Con respecto a los recién nacidos pretérmino hay que decir que presentan una concentración plasmática de ácido úrico más elevada (7.7 " 2.7 mg/dl) que los nacidos a término (5.2 " 1.6 mg/dl), lo que se refleja en una uricosuria y una excreción

****Introducción****

fraccional de ácido úrico tanto mayor cuanto menor es la edad gestacional^{xlvi}

1.10. EQUILIBRIO ACIDO - BASICO

La regulación renal del equilibrio ácido-básico es relativamente eficaz en el recién nacido a término, que es capaz de disminuir el pH urinario y aumentar la excreción neta ácida en el curso de la acidosis metabólica. La respuesta a una sobrecarga de cloruro de amonio es, sin embargo, mucho menor en el recién nacido pretérmino, que presenta un pH urinario más elevado y una excreción neta ácida menor en el curso de una acidosis metabólica que el recién nacido a término^{lxxxiii}. Tanto la concentración plasmática de bicarbonato como la excreción neta ácida tras la sobrecarga de cloruro de amonio se correlaciona positivamente con la edad gestacional^{lxxxiv}.

La limitación de la excreción ácida que existe en el prematuro, no se refleja, sin embargo, en grados importantes de acidosis metabólica cuando la dieta es apropiada, ya que el consumo de leche libera una cierta cantidad de base que oscila entre 15 y 20 mEq/l para la leche humana y alrededor de 55 mEq/l para la leche de vaca no diluída. Cuando el recién nacido pretérmino se alimenta por vía parenteral existe el riesgo de desarrollar un cuadro de acidosis metabólica severa, no sólo por los efectos acidogénicos de los aminoácidos aportados, sino también por la falta de aporte de base.

Por otra parte, el recién nacido presenta un umbral de excreción

****Introducción****

de bicarbonato disminuído, cuando se compara con el umbral presente en niños maduros y adultos. Este umbral en el adulto se situa alrededor de 25 mEq/l, en el lactante alrededor de 22 mEq/L, en el recién nacido a término alrededor de 20 mEq/l y en el pretérmino alrededor de 18 mEq/l, aunque existe una gran dispersión individual que hace que algunos prematuros presenten un umbral tan bajo como 14 mEq/l ^{lxxxv}.

Esto es la causa de la aparición de la llamada "acidosis fisiológica tardía del prematuro", que en general no repercute sobre el crecimiento y no suele necesitar tratamiento. Suele ser transitoria, de tal modo que el umbral de excreción de bicarbonato se aproxima a 20 mEq/l a las 3 o 4 semanas de vida. El tratamiento alcalino sólo sería necesario en situaciones patológicas, como en la dificultad respiratoria severa en la que el umbral renal del bicarbonato está muy disminuído ^{lxxxvi} o cuando se administra un aporte protéico superior a 4 gr/Kg/día, lo que da origen a un exceso de valencias ácidas que no pueden ser eliminadas ^{lxxxvii}.

1.11. MANEJO TUBULAR DE LA GLUCOSA

No es raro encontrar glucosuria en recién nacidos con glucemias normales, sobre todo en prematuros. Esto, es consecuencia de una reabsorción tubular disminuída y de un aumento de la excreción urinaria como consecuencia de la expansión fisiológica del volumen extracelular ^{lxxxviii}. Esta glucosuria transitoria desaparece poco después del nacimiento, cuando se

****Introducción****

reduce el exceso de volumen extracelular y aumenta el filtrado glomerular^{lxxxviii}.

Los primeros estudios hechos por Tudvad y Vesterdal^{lxxxix}, revelaban reabsorción tubular de glucosa disminuida, lo cual no es sorprendente si se tiene en cuenta las cifras tan bajas de GFR que presentan los recién nacidos. Estos autores encontraron también un cociente más bajo entre transporte tubular máximo de glucosa (TmG) y GFR en recién nacidos que en adultos, lo que interpretaron como un imbalance glomérulo-tubular con predominio glomerular propio del desarrollo. Posteriormente se ha visto que no existen tales diferencias entre prematuros, a término o adultos^{xc}, y que los primeros resultados eran debidos a que los protocolos antiguos sometían previamente a los recién nacidos a una sobrecarga salina con el fin de asegurarse una diuresis adecuada.

Posteriormente se vió que los cachorros mantenían un balance glomerulo-tubular adecuado para la glucosa a lo largo del desarrollo, pero se les podía inducir un imbalance similar al observado primitivamente en los recién nacidos, infundiéndoles soluciones salinas^{lxxxviii}.

Aquel imbalance glomerulo-tubular que se encontró en los recién nacidos en los primeros estudios, posiblemente fué un artefacto originado por la sobrecarga salina.

1.12. CAPACIDAD DE CONCENTRACION URINARIA

El mantenimiento del balance hídrico está regulado por los centros de la sed y la secreción de vasopresina. A nivel del riñón, el proceso de concentración de la orina consiste en la reabsorción de agua a nivel del túbulo colector que se hace más permeable por acción de dicha hormona. La concentración de las orinas, depende también de la presencia y de la intensidad de un gradiente osmótico córtico-medular que se obtiene bien por acumulación pasiva de urea o activa de solutos (cloro y sodio) en el intersticio medular. Inversamente, la dilución de la orina, es decir la formación de agua libre se produce por la reabsorción activa de cloro y de sodio en el asa ascendente y en el túbulo distal en ausencia de vasopresina.

La respuesta del riñón del recién nacido a la mayoría de las situaciones de estrés habituales, es bastante adecuada para mantener la homeostasis hídrica. Lo que sí está limitado en el neonato, es la capacidad de concentración máxima de la orina en respuesta a la vasopresina, lo cual sólo origina problemas en situaciones extremas y que rara vez se ven en la práctica diaria.

Esta disminución de la capacidad de concentración en relación con la del adulto no es atribuible a la vasopresina ya que está presente ya durante la vida fetal en el animal^{xci} y a partir de la 26 semana en el niño prematuro^{xcii} La concentración de ADH no se correlaciona con la de la madre y es más elevada en

****Introducción****

los nacimientos por vía vaginal y en casos de hipoxia o de estrés perinatal^{xciii}. Las concentraciones de vasopresina disminuyen durante las 24 horas siguientes tanto en el recién nacido a término como en el prematuro y se mantienen posteriormente en valores menores o iguales a 4 pg/ml.

Los factores que participan en la limitación de la capacidad de concentración urinaria son por un lado la disminución en la formación de AMP cíclico del túbulo colector en respuesta a la ADH^{xciv}, por otro, la interferencia de acciones a nivel del túbulo colector entre PGE₂ y vasopresina^{xcv} y en último lugar un débil gradiente corticomedular^{xcvi}.

Los factores que favorecen una limitación del gradiente cortico-medular de la urea y el sodio en el recién nacido son: la presencia de asas de Henle cortas, la inmadurez de la bomba de cloro en la rama ascendente del asa de Henle, la escasa excreción urinaria de urea y el hecho de que la médula renal del recién nacido tenga un flujo sanguíneo relativamente alto^{xcvii}.

Sin embargo, tanto en los recién nacidos a término como en los prematuros hay una tendencia a un rápido aumento postnatal en la capacidad de concentración urinaria^{xcviii}.

La síntesis de prostaglandinas es alta en el riñón del recién nacido tanto en el compartimento vascular como en el tubular, y puede que interfieran con los mecanismos de concentración, como ya se indicó antes^{xcix}.

Dicha síntesis de prostaglandinas disminuye después del nacimiento. Parece lógico pensar que esta elevación transitoria de prostaglandinas, junto con el aumento del volumen extracelu-

****Introducción****

lar, la diuresis osmótica por la glucosuria, los suplementos importantes de cloro y de sodio y en algunos casos el tratamiento con furosemida, todos ellos, impidan la adecuada concentración urinaria al riñón del recién nacido.

1.13. ACTIVIDAD DE β_2 -MICROGLOBULINA Y N-ACETIL-D-GLUCOSAMINIDASA (NAG) EN LÍQUIDO AMNIOTICO

Es conocido que los niveles urinarios de β_2 -microglobulina^{c,ci} y de NAG^{c,cii} están elevados en diversas enfermedades parenquimatosas renales, en las que existe daño tubular proximal. Se han demostrado valores similares, simultáneamente, de β_2 -microglobulina en la orina fetal y en el líquido amniótico^{ciii} comprobándose que dicha sustancia y otras microproteínas del líquido amniótico proceden de la orina fetal. Se han observado niveles elevados de NAG en líquido amniótico en casos de malformaciones con daño renal uni o bilateral^{civ}.

2. EFECTOS DE LOS FACTORES DE ESTRES SOBRE EL RIÑÓN INMADURO

El recién nacido prematuro por sus características intrínsecas de inmadurez nace con un compromiso vital que cuando se resuelve, no impide que determinados órganos hayan podido sufrir deterioros morfológicos y/o funcionales de mayor o menor intensidad cuyas consecuencias pueden mantenerse, en ocasiones, durante el resto de la vida.

A la temible lesión cerebral, con límites que pueden abarcar desde la idiocia a la disfunción cerebral mínima ^{cv,cvi}, se ha ido añadiendo progresivamente el conocimiento de la existencia de lesiones permanentes en órganos como los pulmones ^{cvii,cviii}, la retina ^{cix,cx}, o el oído ^{cxii} por ejemplo.

Es notorio que respecto a los riñones, a pesar de su notable vascularización y de la posible capacidad de lesión de determinados factores estresantes que suelen coincidir en neonatos graves, no se hayan descrito lesiones a largo plazo, a excepción de algunos niños que padecieron insuficiencia renal aguda grave o prematuros a los que se les diagnosticaron calcificaciones renales, si bien en este caso, el tiempo máximo de seguimiento referido en la literatura es de sólo dos años.

El riñón inmaduro se enfrenta con mucha frecuencia a condiciones desfavorables tanto en la vida intrauterina como en la extrauterina. Las causas que se reconocen actualmente como generadores importantes de estrés y potencialmente de daño renal son la hipoxia tanto perinatal como intrauterina, las

****Introducción****

alteraciones respiratorias secundarias a la inmadurez pulmonar, la insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a un ductus arterioso patente u otras cardiopatías y la hipertensión pulmonar. Todas ellas pueden conducir a la insuficiencia renal aguda. El mecanismo fisiopatológico por el que estas situaciones pueden afectar al riñón inmaduro es fundamentalmente la hipoxia. Además, los agentes vasoactivos que se utilizan en los recién nacidos de alto riesgo, son otro factor de estrés sobreañadido al riñón inmaduro que ya de por sí tiene una perfusión y una filtración glomerulares extremadamente lábiles. La mayoría de los factores que comprometen la función renal, lo hacen aumentando el tono vascular lo que conduce a hipoperfusión.

Por ello, mantener el gasto cardiaco y disminuir las resistencias vasculares junto con un adecuado aporte de oxígeno sería la mejor forma de proteger al riñón.

En este apartado repasamos los factores que pueden denominarse estresantes y de los que se conoce que pueden producir daño renal.

2.1. HIPOXIA

La hipoxemia es una de las complicaciones más frecuentes en el recién nacido con problemas respiratorios. Básicamente, puede produce una situación de vasoactividad que favorece el aumento de las resistencias vasculares, contribuyendo a lo que se conoce como nefropatía vasomotora.

Se han hecho experimentos en conejos recién nacidos

****Introducción****

anestesiados, con la intención de definir mejor los estímulos vasomotores que se activan durante la hipoxemia e investigar las formas de prevenir la nefropatía vasomotora. A nivel glomerular, los agentes vasoactivos constriñen en unos casos (angiotensina II) y vasodilatan en otros (adenosina) la arteriola eferente, mientras que el efecto combinado de angiotensina II y adenosina conduce a la vasoconstricción aferente.

Existen indicios circunstanciales que apuntan que la endotelina también participa en la vasoconstricción renal inducida por la hipoxia, ya que de una parte se ha visto que la infusión endovenosa de endotelina en animales normoxémicos produce cambios en la hemodinámica renal que recuerdan a los que se producen ante el estrés hipóxico, y por otra parte, estos cambios hemodinámicos que se producen durante la hipoxia, no aparecen cuando se administra previamente a la hipoxia un antisuero antiendotelina-1^{cxii}

Con respecto a las prostaglandinas, actualmente se piensa que juegan un papel de protección al riñón estresado ya que se ha visto un empeoramiento de la respuesta renal a la hipoxemia cuando se trata previamente a los animales con indometacina.

Cuando se inhibe la liberación de angiotensina II con inhibidores de la enzima de conversión y teofilina, se produce un aumento de flujo plasmático renal inducido por la hipoxia, que sugiere que el ácido nítrico se liberaría durante la hipoxia con el fin de proteger al riñón estresado.

Sin embargo, los agentes dopaminérgicos (dopamina, dopexamina) no parecen prevenir la vasoconstricción inducida por la

****Introducción****

hipoxia. Varios agentes como la teofilina a bajas dosis o el WR-2721-tiofosfato (un agente hipocalcemiante sintetizado recientemente con la propiedad de remover radicales libres de O₂) parecen proteger notablemente al riñón durante el estrés hipóxico^{cxii}

2.2. ASFIXIA PERINATAL. SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO NEONATAL

El síndrome de distrés respiratorio neonatal es la enfermedad más frecuentemente encontrada en niños prematuros. Su patogénesis es multifactorial. Con independencia de la causa que lo produzca (inmadurez pulmonar, déficit de surfactante, diabetes materna, persistencia del ductus, shunt izquierda-derecha, fluidoterapia, fallo cardiaco, hipertensión pulmonar en niños con asfixia) la consecuencia fisiopatológica común es el fallo en la oxigenación adecuada del niño.

Si el niño hace grandes esfuerzos para aumentar la ventilación, desarrolla un neumotórax o bien, si recibe ventilación asistida, la presión intratorácica del niño se altera. Con el aumento de la presión positiva intratorácica, el retorno venoso al corazón se ve disminuído y el gasto cardiaco disminuye.

Por otra parte, el aumento de presión negativa intratorácica ejerce una presión de distensión extramural sobre los grandes vasos del tórax con los mismos efectos hemodinámicos que la vasodilatación^{cxiii}. En cualquier caso, el volumen efectivo arterial está disminuído y la respuesta de la función renal es aumentarlo, incrementando la reabsorción isotónica de sodio y

****Introducción****

agua en la nefrona proximal. Esta respuesta se ve, además, aumentada por las catecolaminas, los mecanismos ligados a la angiotensina II y el aumento de la actividad ATP-asa dependiente de Na⁺ y K⁺ mediada por aldosterona, que facilitan la reabsorción de Na⁺ en el segmento distal y también por la liberación de ADH del hipotálamo que favorece la reabsorción de agua y quizás de sodio en el túbulo colector. La hiponatremia es una complicación frecuente y representa la manifestación de una secreción de ADH aumentada y no debe interpretarse en estos niños como secundaria a una pérdida renal de sodio

Los cambios en la presión intratorácica se producen por colocación de mascarillas faciales, neumotórax, aumento en la presión positiva al final de la espiración o por presión continua en la vía aérea durante la ventilación asistida. Todos ellos pueden seguirse de una secreción aumentada de ADH. Si no se actúa correctamente, se producirá un aumento de peso y la consiguiente hiponatremia dilucional. Se ha observado en primates a término que la ventilación con presión positiva reduce el gasto cardiaco y el flujo plasmático renal, especialmente en la zona externa de la corteza renal. También se han encontrado unas alteraciones hemodinámicas similares en corderos ventilados mecánicamente. Estudios similares realizados en neonatos humanos mostraron también aumentos importantes de ADH y reducción del GFR, del volumen urinario y de la excreción de sodio^{cxiv,cxv}

El aumento de la diuresis, que es un signo de buen pronóstico que señala la recuperación de muchos recién nacidos

****Introducción****

afectos de síndrome de distrés respiratorio, se debe a una disminución de la presión intratorácica hacia valores normales que permite que aumente el gasto cardiaco. Cuando el volumen efectivo arterial ha aumentado, la presión de perfusión renal mejora y el estímulo para la liberación de renina y ADH disminuye.

La natriuresis y la diuresis que se produce a continuación, reduce el exceso relativo de volumen extracelular, que incluye una reducción del líquido intersticial del pulmón^{cxvi}. La causa más frecuente de oligoanuria en niños graves sometidos a ventilación asistida, es la secreción inadecuada de ADH^{xcii}. Por tanto, el tratamiento de la oligoanuria en este caso, en niños con aporte escaso de calorías y que se mantienen cerca de su peso de nacimiento, debe ser la restricción líquida y no. Los suplementos de cloruro sódico deberían darse sólo para corregir la hiponatremia dilucional sintomática, ya que el contenido total de cloro y de sodio está normal o aumentado. La reducción de la presión intratorácica debería lograrse drenando el neumotórax en su caso o disminuyendo los datos del ventilador tan pronto como la mejoría clínica lo permita.

2.3. TRATAMIENTO DIURETICO. FUROSEMIDA

La furosemida es el diurético más utilizado en recién nacidos. Farmacológicamente, su vida media en plasma está aumentada en el prematuro, al igual que ocurre con otros fármacos que se excretan por filtración glomerular o por secreción tubular. El

****Introducción****

intervalo de 18 a 24 horas que recomiendan los estudios realizados en niños muy prematuros, rara vez se respetan en la práctica clínica. La diuresis espontánea sigue al nacimiento en niños normales y precede a la recuperación del distrés respiratorio en los niños enfermos. Por ello, dada esta asociación entre diuresis y recuperación del distrés, hace que los clínicos tiendan a acelerarla. De hecho, se ha propuesto dar furosemida a todos los recién nacidos prematuros con riesgo de desarrollar distrés, de forma profiláctica, desde el nacimiento^{cxvii}.

La furosemida inhibe la reabsorción de cloro y de sodio en la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, probablemente estimulando la síntesis de PGE₂ local en las células epiteliales tubulares^{cxviii}. No está demostrado que la disminución de la volemia que sigue a la diuresis inducida por furosemida implique una disminución neta del agua pulmonar^{cxix}.

Por el contrario, hay datos que indican que el aumento en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras que produce este diurético, podría inhibir el transporte activo de cloro y de sodio e incrementar la permeabilidad capilar en el pulmón favoreciendo el paso adicional de agua hacia el pulmón, lo que podría incluso empeorar su función^{cxx}. Además, la incidencia de ductus persistente se ve aumentada por el uso de furosemida, probablemente debida también al aumento de la síntesis de prostaglandinas.

La presión sanguínea puede verse disminuída por el uso de furosemida si el volumen sanguíneo disminuye por aumento de la diuresis, por salida de líquido al intersticio, por la

****Introducción****

vasodilatación que, como ya se ha indicado, produce el aumento de las prostaglandinas o por desplazamiento de la Angiotensina II de sus receptores vasculares. El riesgo de que esta disminución de la presión sanguínea se produzca en el neonato enfermo no debe olvidarse.

En estudios que documentan la secuencia de hechos en los que la mejoría de la oxigenación arterial se monitorizó y correlacionó con la aparición de la diuresis, se ha visto que el uso de la furosemida profiláctica tras el nacimiento, para disminuir el grado y duración del síndrome de distrés respiratorio, no muestra ninguna ventaja^{cxvii,cxxi}.

Por otra parte, la furosemida aumenta la eliminación urinaria de calcio, habiéndose relacionado su empleo con la aparición de calcificaciones renales neonatales en niños prematuros (apartado 4 de esta introducción).

2.4. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

Los antibióticos se administran casi de forma rutinaria a los recién nacidos de alto riesgo. En aquellos antibióticos que no producen toxicidad importante y que no tienen excreción urinaria, no es necesario modificar la pauta de dosificación en el recién nacido. Por el contrario, los aminoglucósidos que se utilizan como fármacos de primera elección en neonatología y la vancomicina cuyo uso se ha extendido últimamente con la aparición de cepas de estafilococo meticilín-resistente, necesitan un reajuste de las dosis cuando se utilizan en recién

****Introducción****

nacidos, debido a que presentan una excreción renal por filtración glomerular, apareciendo en orina sin metabolizar y por ser potencialmente oto y nefrotóxicos. Las recomendaciones previas con respecto al uso de aminoglucósidos en recién nacidos, se basaba en el aserto de que el filtrado glomerular aumentaba en todos los neonatos después de la primera semana de vida^{cxixi}. Como no se observaba aumento en la creatinina sérica, se pensó que el riñón neonatal estaba protegido contra la toxicidad por aminoglucósidos, sin tener en cuenta el descenso que debía esperarse en la creatinina sérica.

Estudios posteriores mostraron que la gentamicina se acumulaba en la corteza renal del neonato en la misma forma y durante el mismo período que en el riñón adulto^{cxixii}.

La teoría de que eran necesarias dosis más altas de gentamicina para lograr concentraciones bactericidas en el recién nacido, son absolutamente infundadas. El pico máximo de droga alcanzado y los niveles en las siguientes horas se ven afectados en primer lugar por el volumen de distribución del antibiótico que en los prematuros puede ser un 30% mayor que en los niños a término y tres veces mayor que en los niños y adultos.

En segundo lugar, también está afectado por el filtrado glomerular, que permanece reducido durante más de una semana después del nacimiento en los niños prematuros.

Los estudios farmacocinéticos demuestran que la vida media de la gentamicina en los prematuros se prolonga con respecto a la de los niños a término^{cxixiv}. De hecho, los cambios en la vida media de este fármaco varían directamente con la edad conceptual

****Introducción****

del niño e inversamente con los cambios del filtrado glomerular que corresponderían a su misma edad conceptual. Hay que tener en cuenta que en ciertos casos la farmacodinamia de la gentamicina puede verse alterada como es en el caso del ductus arterioso patente y sintomático, donde la vida media puede estar prolongada.

Los intentos de conseguir picos más altos en niños sometidos a calor radiante pueden producir efectos desastrosos ya que al disminuir el agua total corporal, disminuye también el volumen de distribución y aumenta el riesgo de oto y nefrotoxicidad.

El mayor uso que se está haciendo de la vancomicina para tratar estafilococos en recién nacidos, hace necesaria la realización de estudios farmacocinéticos en esta edad de la vida, para pautar las dosis eficaces que eviten el riesgo de oto y nefrotoxicidad^{cxv}.

2.5. TRATAMIENTO CON INDOMETACINA

Los shunt izquierda-derecha, especialmente el ductus arterioso patente, reducen el volumen efectivo arterial que es detectado por los baroreceptores renales. Consecuentemente, el flujo plasmático renal disminuye y la resistencia vascular aumenta, con lo que el riñón queda expuesto a un mayor riesgo de hipoperfusión, de hipoxemia y de toxicidad renal.

La gran frecuencia con que aparece un ductus arterioso sintomático en el síndrome de distres respiratorio y el hecho de

****Introducción****

que su persistencia en el feto dependa de la síntesis de PGI₂ y PGE₂, así como la observación de que los niveles de PGI₂ circulantes en recién nacidos con síndrome de distrés respiratorio están muy elevados, condujo a la introducción de la indometacina, un inhibidor de la ciclooxigenasa, como tratamiento para conseguir el cierre del ductus^{cxxvi} e incluso la de su empleo profiláctico en los niños de alto riesgo.

El porcentaje de éxitos transitorios o permanentes con dicho tratamiento es impredecible. Los riesgos no deben olvidarse ya que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras favorece la constricción de la fibra lisa de la pared de los vasos^{xcix}. Por ejemplo, en un estudio realizado en cerdos recién nacidos, se comprobó que después de la administración de 0.2 mg de indometacina, el flujo cerebral se reducía en un 20%^{cxxvii}. Además, la disminución de la resistencia pulmonar vascular que se produce con el comienzo de la respiración puede verse alterada^{cxxviii}. Se ha recomendado la administración simultánea de furosemida, que estimula la síntesis de prostaglandinas, junto con la de indometacina, con la intención de minimizar los efectos sobre la función renal de este último fármaco, cuando se intenta cerrar el ductus^{cxxix}. La eficacia de esta asociación no se ha demostrado.

2.6. TRATAMIENTO CON DROGAS VASODILATADORAS

Actualmente se recomienda el uso de drogas vasodilatadoras en el manejo de la hipertensión pulmonar neonatal con el fin de

****Introducción****

disminuir la postcarga ventricular izquierda o para mantener el ductus abierto en algunas cardiopatías congénitas. Estas drogas se usan con frecuencia en recién nacidos de alto riesgo y a pesar de estar correctamente indicadas no están exentas de complicaciones. Por ejemplo, la tolazolina que se utiliza en los niños con asfixia e hipertensión pulmonar, reduce la hipertensión en el territorio pulmonar pero también disminuye la resistencia vascular en el resto de los territorios, con lo que se produce una caída de la tensión arterial y del gasto cardiaco. Todavía más perjudicial para el neonato es que la vida media de la droga se alarga hasta 24 horas. La disminución en la presión de perfusión renal asociado con la caída de la presión arterial conduce a oligoanuria que a su vez se tratará con un aumento de los líquidos o con dopamina. El riesgo de la asociación de dopamina y tolazolina incluye el fallo renal agudo^{xxxx}.

La dopamina se ha utilizado ampliamente en recién nacidos graves para mejorar la función cardiovascular mediante sus efectos alfa o beta-adrenérgicos. Se mantiene, sin embargo, el concepto de que la función renal mejora discretamente, al menos con dosis bajas.

El único cambio que se observa en la función renal en adultos humanos y en perros recién nacidos es el aumento del volumen urinario, aunque no se han demostrado cambios ni en el flujo plasmático renal ni en el filtrado glomerular. Los efectos específicos de la dopamina a nivel renal dependen de los receptores adrenérgicos renales. En el riñón del niño recién

****Introducción****

nacido existen gran cantidad de receptores alfa-adrenérgicos^{xxxxi}, pocos beta-adrenérgicos^{xxxxii} y no se han identificado receptores dopaminérgicos. Por ello, la respuesta que se esperaría del riñón neonatal a la dopamina sería la derivada del efecto alfa-adrenérgico, es decir, vasoconstricción y disminución del flujo plasmático renal. Los estudios que contradicen lo anterior se han realizado con animales recién nacidos sometidos a estrés muy importante, con presiones intratorácicas alteradas, por lo que no parecen muy fiables. En fin, la mejoría en la función renal se supone pero no se documenta con los resultados^{xxxxiii}.

Cuando se administró dopamina a cerdos recién nacidos^{xxxxiv} y a corderos^{xxxxv}, se observó una disminución en el flujo plasmático renal y un aumento de la resistencia vascular a cualquier dosis a la que se produce una respuesta hemodinámica.

2.7. SEPSIS

Uno de los problemas más importantes en el tratamiento del recién nacido con sepsis es el mantenimiento de la función cardiovascular. La reanimación agresiva con fluidos y diversos fármacos excede a veces la capacidad del riñón para mantener la homeostasis. Se ha comprobado que en adultos con shock séptico^{xxxxvi} y en animales de experimentación a los que se administra endotoxina^{xxxxvii}, se produce un aumento de los niveles de PGI₂ circulante y se produce la consiguiente descompensación cardiovascular. Esto podría explicar la escasa respuesta que se observa en estos sujetos ante la infusión de agentes vasopreso-

****Introducción****

res. Los efectos farmacológicos de la PGI₂ cuando se administra a voluntarios humanos o a animales de experimentación consisten en aumento del gasto cardiaco, disminución de las resistencias periféricas, disminución de la presión arterial y elevación de la actividad de la renina plasmática^{cxviii}. Estos efectos son de muy corta duración ya que la PGI₂ tiene una vida media de 3 minutos^{cxix}.

El tratamiento previo con inhibidores de la ciclooxigenasa como la aspirina o la indometacina se acompañan de una estabilización hemodinámica después de la administración de endotoxina^{cxvii}.

Las prostaglandinas vasodilatadoras aumentan la permeabilidad capilar a las proteínas, favoreciendo el paso de líquidos hacia el compartimento intersticial. Además, la PGI₂ disminuye la agregación plaquetaria y favorece el sangrado en las áreas vasculares sometidas a trauma.

En los casos en los que se produce coagulación intravascular diseminada en niños con sepsis, con la consiguiente vasoconstricción y consumo de plaquetas, se piensa que debe jugar un papel importante algún producto de la cascada del ácido araquidónico, posiblemente el tromboxano A₂. Sin embargo, en estudios hechos en animales recién nacidos a los que se les administró inhibidores específicos de la tromboxano-sintetasa, no se obtuvo beneficio alguno^{cxvii}. Otro grupo, no obstante, si observó mejoría del curso clínico con el empleo de indometacina^{cx1}.

****Introducción****

El recién nacido séptico, además, tiene una disminución del volumen efectivo arterial y de la presión de perfusión renal, a pesar de que exista una correcta hidratación y un gasto cardiaco aumentado, debido a una disminución de las resistencias vasculares sistémicas y al escape de líquidos hacia el espacio intersticial. La respuesta renal en un primer momento es la oligoanuria y la azotemia moderada, instaurándose en un segundo paso el fallo renal agudo. Se suelen dar una gran cantidad de fluídos parenterales en un intento de mejorar la perfusión, pero estos líquidos no llegan al riñón y no pueden ser excretados, pasando al espacio intersticial. Este aumento de líquido a nivel pulmonar, causa hipoventilación progresiva y vasoconstricción. La ventilación mecánica suele hacerse necesaria en esta fase, con lo que todavía se reduce más el flujo plasmático renal, el filtrado glomerular y la excreción de sodio^{cxiii,cxli}. A veces, se añade dopamina como apoyo farmacológico al sistema cardiovascular, con lo que se estimula la respuesta alfa-adrenérgica que compromete todavía más la función renal^{cxixiv,cxxv}. En estas condiciones, el riesgo de nefrotoxicidad de los antibióticos está aumentada por lo que deben monitorizarse sus niveles cuidadosamente.

3. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA) NEONATAL.

SECUELAS

A LARGO PLAZO

La incidencia de IRA neonatal es muy variable de unos estudios a otros, probablemente porque no se utilizan los mismos criterios diagnósticos. En el estudio publicado por Stapleton y cols. utilizando determinaciones seriadas de creatinina, se encontró una incidencia del 8% en los niños que ingresaban en su Unidad de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, las cifras aportadas en el estudio de Norman y cols.^{cxlii} incluyen al 23% de los ingresados en su Centro, considerando como IRA la asociación de oliguria menor de 1 ml/kg/h y de unas cifras de BUN superiores a 20 mg/dl. De estos, sólo en el 6% se observaron causas primitivamente renales.

Las tasas de mortalidad por IRA neonatal son también muy variables según los grupos (entre el 14% y el 73%). La mayoría de los niños que fallecen presentando IRA, lo hacen por otras causas diferentes (asfixia neonatal, distres respiratorio, sepsis, etc.) más que por el propio fallo renal. Los recién nacidos con formas no oligúricas tienen mejor pronóstico que los que presentan reducción de la diuresis^{cxliii, cxliv}.

La mayoría de los que se recuperan tienen causas de IRA reversible no renales. Los niños con IRA secundaria a malformaciones genitourinarias presentan una incidencia elevada de insuficiencia renal crónica residual. La secuela más dañina de todas las que puede producir la IRA neonatal es la atrofia renal uni o bilateral y la necrosis cortical y papilar focal o

****Introducción****

difusa.

Existen pocas publicaciones sobre lo que acontece en los años posteriores de la vida, en los niños que tuvieron IRA en el periodo neonatal. No hemos encontrado ningún estudio a largo plazo en niños con bajo o muy bajo peso al nacimiento e IRA neonatal.

La serie más amplia de la que tenemos conocimiento, con relación a la función renal a largo plazo en la insuficiencia renal aguda del recién nacido, es la de Simón y cols^{cxlv}, que reunieron 27 supervivientes de un episodio de IRA neonatal y controlaron a 20 de ellos durante un tiempo medio de 38 meses (entre 15 y 62 meses). Dividieron los 20 niños en 2 grupos en función de que la causa de IRA neonatal hubiera sido la hipoxia o el shock hipovolémico.

De los 6 que habían tenido IRA por hipoxia, solamente uno presentó una función renal normal a los 17 meses de evolución.

Los otros cinco presentaron un descenso del filtrado glomerular en los 3 años de seguimiento posterior que se acompañó de una alteración persistente de la reabsorción de agua libre en cuatro de ellos y de trastornos de acidificación urinaria en tres de ellos, en uno de los cuales se corrigió a los 42 meses de evolución. Del subgrupo de niños con IRA neonatal por shock hipovolémico secundario a deshidratación hipertónica, todos normalizaron sus parámetros de funcionalismo renal entre los 6 y los 12 meses de edad, a pesar de haber estado alterada la capacidad de concentración y de haber presentado unos valores subnormales de filtrado glomerular.

****Introducción****

Stark y Geiger^{cxlvi} publicaron una serie de 3 niños con disfunciones tubulares secundarias a accidentes vasculares renales neonatales. Era la primera vez que se describía una disfunción tubular como secuela tardía de un accidente vascular renal. Su seguimiento fué de 12, 15 y 23 meses respectivamente. Dos de los niños presentaron raquitismo secundario seguramente a los defectos tubulares a los 7 meses de vida, uno de los niños presentaba un déficit de reabsorción de fosfato, disminución de la capacidad de concentración y disminución de la capacidad de acidificación. El otro, además de todo lo anterior, añadía al cuadro, proteinuria tubular, glucosuria e hiperaminoaciduria.

En el tercero de los niños, se hizo un seguimiento más prolongado, hasta los 23 meses de vida, momento en el que seguía presentando una acidosis metabólica moderada por pérdida proximal de bicarbonato. La causa de la IRA neonatal en este caso, fue una trombosis de la vena renal derecha. La urografía realizada a los 17 meses de vida, mostraba un riñón derecho hipoplásico pero funcional.

El seguimiento en niños con IRA neonatal, realizado a más largo plazo, del que tenemos conocimiento, es el que Reid y cols. comunicaron en el Congreso Internacional de Nefrología Pediátrica IPNA92^{cxlvii}.

Estos autores estudiaron 10 niños que habían presentado IRA neonatal por distintas causas (6 por asfixia, 2 por infección, 1 por hernia diafragmática y 1 por coartación de aorta) y que habían sido dados de alta previamente por considerarlos curados.

****Introducción****

Los volvieron a reestudiar a una edad media de 8.4 años (3-13.3 años), encontrando que todos mostraban una estatura, peso, tensión arterial y análisis de orina normales, pero 8 de los 10 niños, presentaban una capacidad de concentración urinaria disminuída, 7 tenían alteraciones en la gammagrafía con DMSA, 4 tenían la reserva funcional glomerular disminuída, 3 presentaban una fracción de filtración aumentada y 2 mantenían cifras de filtrado glomerular subnormales.

4. CALCIFICACIONES RENALES NEONATALES

Las calcificaciones renales son muy frecuentes en los recién nacidos de muy bajo peso, tal como se ha detectado mediante ecografías de tiempo real. Las primeras publicaciones sobre el tema, datan de Agosto de 1978 en que Hufnagle^{lxx}, Cacciarelli^{cxlviii} y sus colaboradores comunicaron el hallazgo de calcificaciones renales^{lxx} y nefrocalcinosis ecográfica^{lxx,cxlviii} confirmadas mediante necropsia, en niños con muy bajo peso al nacer que habían recibido tratamiento previo con dosis elevadas de furosemida. Trabajos aparecidos algunos años después confirmaron la mayor susceptibilidad de los recién nacidos prematuros a desarrollar cálculos^{,cxlix,cl} e incluso nefrocalcinosis^{cli} que podían pasar desapercibidos de no realizarse la ecografía renal. Posteriormente, se ha cifrado la incidencia de calcificaciones renales entre el 26.6%^{clii} y el 64%^{cliii} de los neonatos con un peso al nacimiento por debajo de 1500 gramos. Aunque la mayoría de los trabajos han relacionado la aparición de dichas calcificaciones con la furosemida^{lxx,cxlix,cliv,clv,clvi,clvii,clviii,clix,clx}, también se ha comunicado, no obstante, que su génesis puede favorecerse en ausencia de diuréticos^{cliii} y especialmente ante la presencia de otros factores favorecedores como el empleo de suplementos de fosfatos^{clxi} o de gluconato cálcico y quizás también por la hipofosfatemia, hipercalcemia, hipercreatininemia y el requerimiento prolongado de oxígeno durante los primeros meses de vida^{clii}. Además de algunos de esos factores, Ezzedeem y cols^{clxii} citan otras causas potenciales de riesgo que podrían contribuir a la aparición de hipercalciuria o

****Introducción****

de calcificaciones renales en niños prematuros, como son la alcalinidad del pH urinario, la oliguria, el tratamiento crónico con corticoides y la acidosis metabólica. Se han realizado escasos estudios de seguimiento en neonatos con calcificaciones.

Desde el punto de vista morfológico, Vadas-Scharf y cols.^{clxiii} han descrito su desaparición en el 68% de los niños tras un seguimiento de 1 a 9 meses y Downing y cols.^{clxiv} en 6 de 10 casos, estando el tiempo de observación comprendido entre 1 y 2 años.

Desde el punto de vista funcional, Ezzedeen y cols.^{clxi}, controlaron 9 niños durante un periodo medio de seguimiento de 21.3 meses, comprobando descenso del filtrado glomerular en 4 de ellos e hipercalciuria en 1.

Asimismo, Downing y cols.^{clxiv} han comunicado que pacientes que tuvieron calcificaciones renales neonatales secundarias al uso de furosemida, aún a la edad de 1-2 años presentaban hipercalciuria, excreción fraccional de sodio elevada y descenso de la reabsorción tubular de fosfatos. Incluso, estos autores observaron que, aunque hubieran desaparecido las calcificaciones ecográficas renales, algunos de esos niños tenían un defecto de acidificación distal, expresado por una incapacidad para elevar adecuadamente la pCO_2 urinaria tras estímulo oral de acetazolamida.

*Justificación
y
Objetivos*

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En el niño a término, el nacimiento parece ser un potente estímulo para la maduración de la función renal. Sin embargo, el riñón inmaduro del niño pretérmino es menos capaz de adaptarse a las necesidades de la vida extrauterina con lo que los cambios madurativos son más lentos y más tardíos^{clxv,clxvi}. Además las complicaciones clínicas como la asfixia, la sepsis, el distrés respiratorio y la persistencia del ductus, pueden retrasar el proceso madurativo^{clxvii,clxviii}.

Hasta el momento, se han descrito lesiones renales a largo plazo en niños con muy bajo peso al nacimiento y que presentaron en el periodo neonatal insuficiencia renal aguda ó calcificaciones renales, principalmente secundarias al uso de furosemida. El único estudio a largo plazo de función renal en niños con muy bajo peso al nacimiento que se ha publicado es el del grupo de Aperia^{clxix} que siguieron a los niños durante 8 años, pero se refiere a función glomerular y concentración urinaria exclusivamente.

A partir de la revisión bibliográfica realizada, nos planteamos los siguientes objetivos:

- 1- Comprobar si existe algún daño morfológico o funcional renal en niños con peso muy bajo al nacimiento y que no presentaron insuficiencia renal aguda neonatal ni fueron tratados con furosemida, cuando alcanzan la edad escolar.

****Objetivos****

- 2- Relacionar los antecedentes perinatales con las alteraciones encontradas durante la edad escolar.

- 3- Detectar posibles factores de riesgo en relación con dichas alteraciones.

Material y Método

PACIENTES, MATERIAL Y METODO

1. PACIENTES

Desde Enero de 1991 hasta Enero de 1993 se estudiaron 57 niños con edades comprendidas entre 4 y 11 años de edad, de los cuales, 38 eran varones y 19 niñas. Se dividieron en 2 subgrupos:

- a) **Grupo Control (Grupo C)**, constituido por 22 niños seleccionados según los criterios que a continuación se detallarán. De ellos se excluyeron 4, 2 de ellos por tener ectasia piélica en la ecografía renal y 2 por haber nacido con un peso bajo para la edad gestacional, permaneciendo 17 niños de los que 13 son varones y 5 niñas

- b) **Grupo de niños con un peso al nacimiento muy bajo (Grupo PNMB)**, constituído por 36 niños escogidos al azar según el método que se especifica en el apartado correspondiente y del que también se excluyeron 2 por tener historia de insuficiencia renal aguda durante el periodo neonatal, permaneciendo por tanto 34, de los que 22 son varones y 12 hembras.

2. MATERIAL

Para la realización del estudio se utilizó el siguiente material:

- Báscula marca Seca, tipo romana, que tiene un margen de error de 30 g
- Estadiómetro-tallímetro marca Holtain
- Centrífuga, marca Beckman, modelo GPR
- Congelador 40°C, marca Zerowatt
- Autoanalizador, marca Hitachi, modelo 717 (Boehringer-Manheim)
- Autoanalizador de inmunoensayo, marca IMX (Abbott)
- Osmómetro, marca Osmostat, modelo OM-6020 (Daiichi)
- Aparato de gases automático AVL 995
- Titroprocesador, marca Metrohm, modelo EP/KF 678
- Analizador de orina, marca superation analyzer, modelo SA-422 (Menarini)
- Ecógrafo, marca Philips, modelo Orion

3. MÉTODOS

3.1. Selección de las muestras

a) Grupo control (Grupo C)

Se seleccionaron 18 niños que nacieron a término y con un peso adecuado a la edad gestacional, que habían nacido el mismo día

****Materiales y Método****

que cada uno de 18 de los del Grupo PNMB en el mismo Hospital e inmediatamente antes o después que ellos. En los casos en que el anterior o el posterior no cumplían los requisitos establecidos o bien cuando fueron imposibles de localizar, se siguió avanzando en la lista del registro hasta localizar el control correspondiente. No se tuvo en cuenta el sexo para la selección. El mismo médico llamó por teléfono a todas las familias de los niños seleccionados y les explicó el estudio en curso.

b) Grupo de niños con un peso al nacimiento muy bajo (Grupo PNMB)

Se seleccionó una muestra, de forma aleatoria, constituida por 34 niños, entre los nacidos con peso igual o inferior a 1500 gr. en nuestro Hospital y que tuvieran en el momento del estudio más de 4 años y menos de 12. La selección se realizó buscando por orden alfabético y año en los ficheros que existen en el Departamento de Pediatría y en el Servicio de Admisión del Hospital. En algunos casos, hubo que recurrir al libro de registro del Servicio de Obstetricia para completar algunos datos.

También, en este grupo, fue el mismo médico quién llamó por teléfono a todos los padres. Cuando se localizaba a los padres, se les pedía que trajeran a los niños a revisión explicándoles el motivo del estudio y el protocolo a seguir.

Todos los niños estaban dados de alta y eran asintomáticos desde el punto de vista nefrológico. De ellos, 4 presentaban retraso

****Materiales y Método****

psicomotor, 2 nanismo, actualmente en estudio, 1 pie equino intervenido, 1 sordera neurosensorial que precisa prótesis y 1 estrabismo divergente.

3.2. Criterios de exclusión

Se consideraron motivos de exclusión, en ambos grupos, los siguientes:

- Malformaciones genitourinarias u otras consideradas como mayores
- Cromosomopatías
- Historia de litiasis renal
- Historia de Insuficiencia renal aguda neonatal
- Peso bajo para la edad gestacional (controles)

3.3. Protocolo de estudio

Todos los niños fueron estudiados ambulatoriamente, según un protocolo que incluyó:

- a) Entrevista personal con anamnesis
- b) Exploración física con toma de medidas antropométricas y

****Materiales y Método****

determinación de la tensión arterial

c) Revisión retrospectiva de las historias clínicas del periodo neonatal, incluyendo:

- Recogida de datos generales, como edad gestacional, peso y talla al nacer, valores del test de Apgar al minuto y a los cinco minutos, y antecedentes de haber padecido sepsis, distress respiratorio, hipotensión arterial, haber sido sometido a cateterización de la arteria umbilical o haber recibido nutrición parenteral, anotando el número de días que habían durado estos dos últimos procedimientos

- Revisión de los estudios del equilibrio ácido-base, para determinar si tuvieron acidosis metabólica y conocer el número de veces en los que se comprobó la existencia de hipoxia, así como si existió hiperoxia y el tiempo de duración de ambas.

- Revisión de las hojas de tratamiento, para determinar las dosis y días en que se administraron aminoglucósidos, furosemida e indometacina

- Revisión de las hojas de ventilación asistida, para recoger la duración del procedimiento

- Revisión de las determinaciones analíticas, recogiendo los valores máximos y mínimos de glucemia, calcemia, fosfatemia, urea, creatinina y los cocientes urinarios del calcio y fosfato con respecto a la creatinina

d) Realización, en el momento del estudio, de las siguientes determinaciones analíticas:

****Materiales y Método****

- Sangre: creatinina, calcio, fósforo, ácido úrico, sodio, potasio, cloro
- Gasometría capilar: pH, pO₂, pCO₂, bicarbonato
- Orina minutada: volumen, creatinina, calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico, sodio, potasio, citrato, albúmina
- 2^a orina del día: creatinina, N-acetil-glucosaminidasa (NAG)
- Prueba de acidificación con furosemina: pH mínimo, amonio, acidez titulable
- Prueba de concentración con desmopresina (DDAVP)

e) Ecografía renal

3.4. Definiciones^{clxx,clxxi,clxxii,clxxiii}

(Corresponden a los datos recogidos en la revisión retrospectiva de las historias neonatales, salvo el último apartado).

- a) Hipoglucemia: Valor de glucemia inferior a 30 mg%
- b) Hiperoxia: Valor de pO₂ arterial superior a 100 mmHg o capilar superior a 50 mmHg
- c) Hipocalcemia: Valor de calcemia inferior a 7 mg%
- d) Hipoxia o asfixia al nacimiento: Valor del test de Apgar a los 5 minutos inferior a 7
- e) Acidosis metabólica: Valor de bicarbonatemia inferior a 17 mEq/l
- f) Hipoxia postnatal: Valor de pO₂ arterial inferior a 50 mmHg o capilar menor de 35 mmHg

****Materiales y Método****

g) Hipotensión arterial: Cifra de tensión arterial sistólica inferior a 40 mmHg

h) Se definió como afectos de "daño renal", en los niños del Grupo PNMB, a aquellos que tuvieron algún tipo de anomalía funcional o ecográfica. Para definir la normalidad, se consideró como límite el valor mas bajo o el mas alto, según el parámetro a estudiar, obtenido en el Grupo C.

i) Bajo peso para la edad gestacional (BPEG): se incluyó en este subgrupo a los niños cuyo peso se situaba por debajo del percentil 3 en las tablas de Lubchenko y cols^{c1xxiv}.

j) Hipercapnia: valor de $pCO_2 > 50$ en la gasometría arterial o capilar.

k) Déficit de fosfato neonatal: se consideró que habían tenido déficit de fosfato aquellos niños cuya fosfatemia en sangre durante el periodo neonatal había sido menor de 5 mg/dl, y también en aquellos niños de los que se desconocían sus fosfatemias neonatales pero mostraban unos cocientes urinarios PO_4/Cr menor de 0.1 mg/mg y al mismo tiempo Ca/Cr mayor de 1 mg/mg

3.5. Métodos analíticos

Todas las muestras de sangre y orina fueron tomadas y analizadas en el Laboratorio de nuestro Hospital entre Enero de 1991 y Enero de 1993.

Las muestras de sangre fueron extraídas en ayunas, previa desinfección de la zona con alcohol y con aguja y jeringa

****Materiales y Método****

desechables.

Las gasometrías fueron realizadas a partir de sangre capilar arterializada mediante calentamiento de los dedos índice o medio de las manos.

Las orinas minutadas, habitualmente de 24 horas, fueron recogidas en el domicilio por la familia, a la que se había explicado el procedimiento, asegurándose de la comprensión del mismo. Se consideraron las muestras como mal recogidas cuando la eliminación de creatinina fue de 12 mg/kg/día o mayor de 22 mg/kg/día. En este caso, se instó a que recogieran una nueva muestra. En los niños afectos de enuresis nocturna, se utilizaron orinas recogidas durante 12 horas.

La orina necesaria para determinar la eliminación urinaria de N-acetil-glucosaminidasa (NAG), se recogió en el propio Hospital después de un desayuno que no contuviera chocolate.

Las determinaciones de creatinina, urea, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, magnesio, fosfato y citrato se realizó en un autoanalizador multicanal selectivo Hitachi 717 (Boehringer-Manheim). Las técnicas utilizadas fueron las siguientes:

- creatinina: técnica enzimática (creatininasa)
- Urea: técnica enzimática (ureasa)
- ácido úrico: técnica enzimática (uricasa)
- sodio y potasio: electrodo selectivo

****Materiales y Método****

- calcio: método de la o-cresolftaleína
- magnesio: método del azul xylydil
- fosfato: reacción del molibdato amónico
- citrato: técnica enzimática (citrato liasa)

La actividad de la enzima N-acetil-glucosaminidasa (NAG) se midió con una técnica colorimétrica basada en la hidrólisis del sustrato diclorofenolsulfoftaleína-N-acetil-BetaD-glucosaminidasa. La determinación de la osmolalidad urinaria se realizó en un osmómetro, en función del descenso del punto de congelación.

La acidez titulable se midió mediante titulación con hidróxido sódico de 0.1 N hasta un pH 7.4, en un Titroprocesador Metrohm 678, midiéndose también el pH urinario en ese aparato. El amonio se determinó mediante el método del formaldehído.

3.6. Cálculo de la eliminación urinaria de solutos

3.6.1. Excreciones o aclaramientos fraccionales (EF)

La excreción fraccional de sodio, potasio, cloro, ácido úrico, y fosfato se calculó según la siguiente fórmula:

Ión orina(mEq/L) * Cr plasma(mg%) *100

EF(Ión) = -----

Ión plasma (mEq/L) * Cr orina (mg%)

****Materiales y Método****

No obstante, para el fosfato (PO_4) se expresó en forma de Tasa de reabsorción tubular (TRP) según la siguiente fórmula

$$\text{TRP} = 100 - \text{EF}(\text{PO}_4)$$

Los resultados de las excreciones fraccionales se expresan en porcentaje, ml/100ml de GFR (%).

3.6.2. Cocientes urinarios

La eliminación urinaria de albúmina y de N-acetilglucosaminidasa (NAG) se expresaron en forma de cociente con respecto a la concentración de creatinina. Para la albúmina, dicho cociente se expresó en $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ y para la NAG en forma de U/g.

3.6.3. Eliminación de solutos en 24 horas

La eliminación urinaria de calcio y magnesio se expresó en función del peso corporal en mg/Kg/día. La eliminación del citrato se expresó según la superficie corporal en mg/día/ 1.73m^2 .

3.6.4. Aclaramiento de creatinina (CCr)

Para determinar el aclaramiento de creatinina se utilizó la fórmula de Schwartz ^{c1xxv}

$$\text{CCr} = \frac{\text{Talla (cm)} * 0.55}{\text{Creatinina plasmática}}$$

3.7 Pruebas funcionales

La prueba de concentración renal, se realizó evaluando 3 muestras seriadas obtenidas 90, 180 y 270 minutos después de la administración de 20 µg de desmopresina (DDAVP) intranasal. Se tomó como resultado el valor máximo de los tres.

La prueba de acidificación renal, se realizó administrando 1 mg/kg de furosemida por vía oral. En la micción previa y en las posteriores, recogidas horariamente durante 4 horas tras la administración de aquel fármaco, se midió el volumen y el pH. En la muestra con pH mínimo se determinó el amonio y la acidez titulable. La eliminación se expresó en µEq/min/1.73 m².

Se consideró como "Excreción total de hidrogeniones" a la suma de los valores de la eliminación urinaria de amonio y de acidez titulable.

3.8. Método radiológico

Se realizó una ecografía renal a todos los niños de ambos grupos, valorando el tamaño renal, la ecogenicidad de la corteza y la aparición o no de imágenes patológicas, especialmente microlitiasis. La exploración fué realizada en todos los casos por un mismo radiólogo. El ecógrafo utilizado fue el modelo Orion (Philips), utilizándose una sonda de 5 MegaHZ de 13 mm. Las imágenes se fotografiaron mediante una cámara multiformato (Philips) modelo Imager, empleando una película Konica e incluyéndose en las historias clínicas respectivas. En los casos

****Materiales y Método****

en que aparecieron imágenes patológicas o dudosas se repitió la exploración y sólo se consideraron como tales si se confirmaban en la segunda ecografía.

3.9. Método estadístico

Los contrastes estadísticos se realizaron con un ordenador Dell 486p/66 y haciendo uso del paquete de programas estadísticos SPSS versión Windows.

Para el estudio de las variables cualitativas se utilizó el contraste chi-cuadrado, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó el análisis de la varianza de una vía.

En una primera fase se analizaron las diferencias en todas las variables estudiadas, neonatales y actuales, entre el grupo de niños con peso muy bajo al nacimiento (PNMB) y el grupo control(C).

En una segunda fase se buscó la combinación de antecedentes neonatales que provocan la aparición de daño renal, para lo cual se procedió en primer lugar, a realizar una serie de análisis de la varianza con todas las variables neonatales como dependientes y la variable "Daño renal" como independiente, a fin de localizar aquellas que discriminen entre ambos grupos. Con las variables que discriminaban alrededor del nivel de 0.05 se procedió a efectuar el análisis discriminante.

Posteriormente se analizaron las diferencias en todas las variables estudiadas, neonatales y actuales entre los subgrupos de niños con muy bajo peso al nacimiento (PNMB) e

****Materiales y Método****

hiperrecogenicidad, con muy bajo peso al nacimiento (PNMB) y sin hiperrecogenicidad y con el grupo control.

A continuación, se procedió a analizar la relación entre la existencia de hiperrecogenicidad y las restantes variables. Se analizaron también las diferencias en todas las variables estudiadas, neonatales y actuales entre los subgrupos de niños con muy bajo peso al nacimiento (PNMB) y bajo peso para la edad gestacional (BPEG), subgrupo con peso al nacimiento muy bajo (PNMB) y peso adecuado a la edad gestacional y grupo control.

En la última fase del estudio se correlacionaron las variables "Excreción actual de hidrogeniones totales" y "Excreción actual de amonio", ambas obtenidas en la prueba de acidificación con furosemida, con el resto de las variables neonatales.

Resultados

**** Resultados ****

RESULTADOS

La Tabla I contiene los datos generales neonatales correspondientes a los Grupos con peso al nacimiento muy bajo (PNMB) y control (C), que incluyen sexo, edad gestacional, peso al nacimiento y valor del test de Apgar a los 5 y 10 minutos respectivamente. Como era de esperar, no existen diferencias estadísticamente significativas en el sexo y si aparecen en las otras cuatro variables.

TABLA I. DATOS GENERALES EN EL PERIODO NEONATAL

| Datos | Grupo PNMB | n | Grupo C | n | p |
|-------------------------------|-------------|----|-------------|----|--------|
| Sexo V/M | 22/12 | 34 | 13/5 | 18 | n.s |
| Edad gestacional (semanas) | 31.19" 2.51 | 34 | 39.64" 1.64 | 17 | 0.0001 |
| Peso nacimiento (gr) | 1313 " 252 | 34 | 3556 " 402 | 18 | 0.0001 |
| Apgar 1 minuto | 6.18 " 2.39 | 33 | 8.13 " 1.59 | 16 | 0.0050 |
| Apgar 5 minutos | 7.61 " 1.94 | 33 | 9.50 " 0.89 | 16 | 0.0005 |

En la Tabla II aparecen reseñados la edad y los datos somatométricos en el momento del estudio para ambos grupos. No se observan diferencias significativas entre ellos.

**** Resultados ****

TABLA II. EDAD Y DATOS SOMATOMETRICOS EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO

| Datos | Grupo PNMB | n | Grupo C | n | p |
|---------------------------------------|----------------|----|---------------|----|-----|
| Edad (años) | 7.72 " 2.02 | 34 | 8.29 " 2.44 | 18 | n.s |
| Peso (Kg) | 25.88 " 8.41 | 34 | 30.35 " 9.43 | 27 | n.s |
| Talla (cm) | 127.60 " 14.28 | 34 | 130.92" 16.35 | 27 | n.s |
| Superficie corporal (m ²) | 0.96 " 0.20 | 34 | 1.06 " 0.17 | 18 | n.s |

En la Tabla III se muestran los datos recogidos en el estudio retrospectivo realizado en las historias clínicas de los niños integrantes del grupo PNMB. Más de la mitad de los niños, recibieron tratamiento con aminoglucósidos en el periodo neonatal; El 37.5 % precisaron cateterismo de la arteria umbilical, y menor número de niños fueron sometidos a alimentación parenteral o respiración asistida. La patología que hemos encontrado con mayor frecuencia ha sido hipoglucemia, hipocalcemia, hiperoxia, asfixia al nacimiento, acidosis metabólica, déficit de fosfato, distrés respiratorio, e hipoxia postnatal. Sólo un niño presentó un cuadro de sepsis. Igualmente, es preciso destacar que sólo uno de ellos fue tratado con furosemida y otro con indometacina.

TABLA III. VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS HISTORIAS CLINICAS NEONATALES DE LOS NIÑOS PERTENECIENTES AL GRUPO PNMB. INCIDENCIA

| VARIABLES | INCIDENCIA | INCIDENCIA (%) |
|---------------------------------|------------|----------------|
| Hipoglucemia | 24/34 | 70.5 |
| Tratamiento con aminoglucósidos | 22/34 | 64.7 |
| Hipocalcemia | 20/34 | 58.8 |
| Hiperoxia | 13/33 | 39.3 |
| Asfisia al nacimiento | 13/34 | 38.2 |
| Acidosis metabólica | 12/32 | 37.5 |
| Catéter arterial | 12/32 | 37.5 |
| Déficit de fosfato | 6/19 | 31.5 |
| Alimentación parenteral | 7/34 | 20.5 |
| Distress respiratorio | 7/34 | 20.5 |
| Hipoxia post-natal | 6/33 | 18.1 |
| Respiración asistida | 6/34 | 17.6 |
| Hipercapnia | 5/33 | 15.1 |
| Hipotensión arterial | 3/34 | 8.8 |
| Sepsis | 1/34 | 2.9 |
| Tratamiento con furosemida | 1/34 | 2.9 |
| Tratamiento con indometacina | 1/34 | 2.9 |

**** Resultados ****

La Tabla IV refleja los datos de las variables determinadas en plasma en los grupos PNMB y C, observándose que son similares a excepción de los niveles de calcemia, que fueron significativamente mas elevadas en el Grupo PNMB.

TABLA IV. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN PLASMA CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB Y A LOS DEL GRUPO CONTROL

| Datos plasmáticos | Grupo PNMB | n | Grupo C | n | p |
|--|--------------|----|---------------|----|-------|
| Creatinina (mg/dl) | 0.41 " 0.07 | 34 | 0.43 " 0.10 | 18 | n.s |
| Na (mEq/l) | 143.29" 2.58 | 34 | 143.11 " 2.11 | 18 | n.s |
| K (mEq/l) | 4.42 " 0.36 | 34 | 4.56 " 0.43 | 18 | n.s |
| Cl (mEq/l) | 102.15 " 3.4 | 34 | 101.53 " 3.74 | 18 | n.s |
| Ca (mg/dl) | 10.38 " 0.31 | 34 | 10.13 " 0.37 | 18 | 0.013 |
| PO ₄ (mg/dl) | 5.65 " 0.60 | 34 | 5.42 " 0.53 | 17 | n.s |
| Mg (mg/dl) | 2.31 " 0.40 | 34 | 2.21 " 0.41 | 17 | n.s |
| Acido Urico (mg/dl) | 4.13 " 0.88 | 34 | 3.60 " 0.82 | 18 | n.s |
| CO ₃ H ⁻ (mEq/l) | 23.59 " 2.82 | 32 | 23.36 " 2.10 | 14 | n.s |

**** Resultados ****

En la Tabla V se muestra la media y DS de los parámetros urinarios estudiados correspondientes al Grupo PNMB y al Grupo C, con la significación estadística encontrada. Se observa como los niños del primer grupo presentan una eliminación urinaria de calcio, de NAG, y de fosfato significativamente superiores, así como valores significativamente menores del TRP y de la eliminación de amonio y de la excreción total de hidrogeniones, calculadas ambas, en la prueba realizada con estímulo de furosemida.

**** Resultados ****

TABLA V. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN ORINA CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB COMPARADOS CON LOS DEL GRUPO CONTROL

| Datos Urinarios | Grupo PNMB | n | Grupo C | n | p |
|---|--------------|----|--------------|----|--------|
| Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73m ²) | 177.3 " 28.4 | 32 | 164.5" 19.4 | 16 | n.s |
| EFNa (%) | 0.71 " 0.19 | 34 | 0.63 " 0.21 | 18 | n.s |
| EFK (%) | 9.44 " 2.40 | 34 | 8.43 " 3.24 | 18 | n.s |
| EFCl (%) | 0.97 " 0.26 | 33 | 0.84 " 0.27 | 16 | n.s |
| Calciuria (mg/kg/día) | 3.35 " 1.46 | 34 | 2.17 " 1.17 | 17 | 0.0057 |
| TRP (%) | 91.13 " 2.28 | 34 | 92.56" 2.30 | 16 | 0.0438 |
| Magnesuria (mg/kg/día) | 2.71 " 0.98 | 34 | 2.49 " 0.73 | 18 | n.s |
| Citraturia (mg/día/1.73m ²) | 708.5" 273.4 | 34 | 861.2" 303.8 | 18 | n.s |
| EFUrico (%) | 7.59 " 2.89 | 32 | 7.22 " 2.67 | 16 | n.s |
| Albumina/Cr (µg/µmol) | 2.09 " 4.41 | 34 | 0.78" 0.33 | 14 | n.s |
| NAG/Cr (U/g) | 5.15 " 2.34 | 34 | 3.23 " 1.18 | 18 | 0.0021 |
| pH mínimo(*) | 4.50 " 0.42 | 30 | 4.66" 0.50 | 10 | n.s |
| Acidez (*) titulable (µEq/min/1.73m ²) | 21.0 " 10.8 | 29 | 28.5 " 15.9 | 10 | n.s |
| NH ₄ (*) (µEq/min/1.73m ²) | 35.6 " 17.0 | 29 | 57.7 " 25.5 | 10 | 0.0037 |
| Total (*) Hidrogeniones (µEq/min/1.73m ²) | 56.6 " 25.3 | 29 | 86.2 " 35.4 | 10 | 0.0068 |
| Osmolalidad máxima (**) (mOsm/kg) | 1013 " 114 | 33 | 1060 " 107 | 18 | n.s |

(*) Después de la administración de furosemida

(**) Después de la administración de DDAVP

**** Resultados ****

Una vez definida la normalidad con los resultados recogidos en los controles, se estudiaron individualmente los pacientes del grupo PNMB para conocer las anomalías morfológicas o funcionales detectadas en cada una de ellos . Estos datos se recogen en la tabla VI. Las anomalías más frecuentemente encontradas fueron la disminución de la amoniuria y de la excreción total de hidrogeniones en la prueba de furosemida y el aumento del cociente NAG/creatinina. Las siguientes anomalías encontradas en orden de frecuencia fueron hipercalciuria, hipocitraturia, excreción urinaria aumentada de albúmina expresada en forma de cociente con respecto a creatinina e hipermagnesuria. El defecto de concentración y el aumento de las excreciones fraccionales de sodio, potasio y ácido úrico son las anomalías menos frecuentes en nuestra serie.

**** Resultados ****

TABLA VI. ANOMALIAS FUNCIONALES RECOGIDAS LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB

| Anomalías funcionales | n | Valor normal |
|--|----|--------------------------------------|
| Disminución en la excreción de amonio tras furosemida | 13 | >30.32 μEq/min/1.73m ² |
| Cociente NAG/creatinina elevado | 12 | <5.38 U/g |
| Disminución en la excreción de hidrogeniones totales tras furosemida | 10 | >43.64 μEq/min/1.73m ² |
| Hiper calciuria | 9 | <4.18 mg/kg/día |
| Hipocitraturia | 8 | >494.4 mg/día/1.73m ² |
| Aumento del cociente albúmina/creat. | 8 | <1.71 μg/μmol |
| Disminución de la acidez titulable | 7 | >11.9 μEq/min/1.73m ² |
| Disminución del TRP | 6 | >88.7 % |
| Hipermagnesuria | 5 | >3.9 mg/kg/día |
| Aumento de EFúrico | 2 | <14.87 % |
| Aumento de la EFNa | 1 | <1.02 % |
| Aumento de la EFCl | 1 | <1.38 % |
| Defecto de la capacidad de concentración | 1 | >802 mOsm/kg |

Nota: La suma es superior al número total de niños del grupo PNMB por asociar algunos de ellos varias anomalías al mismo tiempo.

**** Resultados ****

La Tabla VII muestra los niños del grupo PNMB que presentaron hipertensión arterial y/o anomalías morfológicas renales. Desde el punto de vista radiológico, en 6 niños se comprobó la existencia de hiperecogenicidad de las cortezas renales y en 3, litiasis ecográfica. Asimismo, es llamativa la existencia de hipertensión arterial en una niña que presenta retraso mental moderado.

TABLA VII. ANOMALIAS MORFOLOGICAS E HIPERTENSION ARTERIAL EN LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB

| | SI (n) | SI (%) | NO (n) | NO (%) |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Hipertensión arterial | 1 | 2.9 | 33 | 97.1 |
| Hiperecogenicidad de las cortezas renales | 6 | 17.69 | 28 | 82.31 |
| Litiasis renal ecográfica | 3 | 9.7 | 31 | 90.3 |

Los niños del grupo PNMB se dividieron en 2 subgrupos en función de que tuvieran o no una o más anomalías morfológicas o funcionales renales. 22 de los 34 prematuros presentaron algún tipo de anomalía o varias a la vez y se incluyeron en el subgrupo con daño renal.

La Tabla VIII muestra los datos generales y las variables clínicas recogidas en el estudio retrospectivo en el grupo de niños con peso muy bajo al nacimiento, divididos en dichos

**** Resultados ****

subgrupos. No existen diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas.

TABLA VIII. DATOS GENERALES Y VARIABLES CLINICAS RECOGIDAS EN EL ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB, DISTRIBUIDOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE DAÑO RENAL

| Datos | Subgrupo con daño renal | n | Subgrupo sin daño renal | n | p |
|------------------------------------|-------------------------|----|-------------------------|----|-----|
| Sexo (V/M) | 13/9 | 22 | 9/3 | 12 | n.s |
| Edad gestacional (semanas) | 31.03 " 2.3 | 22 | 31.67 " 2.8 | 12 | n.s |
| Peso nacimiento (gr) | 1295 " 238 | 22 | 1372 " 261 | 12 | n.s |
| Talla nacimiento (semanas) | 38.69 " 3.13 | 18 | 39.92 " 3.34 | 12 | n.s |
| Sepsis (casos/total) | 1/22 | 22 | 3/12 | 12 | n.s |
| Apgar 5 min. | 7.84 " 1.98 | 22 | 8.00 " 1.53 | 12 | n.s |
| Aminoglucosidos (días) | 5.10 " 5.68 | 22 | 7.25 " 5.69 | 12 | n.s |
| Ventilación mecánica (días) | 1.45 " 3.57 | 22 | 0.25 " 0.62 | 12 | n.s |
| Catéter arterial (días) | 1.87 " 4.81 | 22 | 0.83 " 1.34 | 12 | n.s |
| Nutrición parenteral (días) | 2.45 " 5.17 | 22 | 0.18 " 0.60 | 12 | n.s |
| Episodios de hipoxia (nº) | 0.32 " 0.65 | 22 | 0.18 " 0.40 | 11 | n.s |
| Horas de Hipoxia | 0.54 " 1.37 | 22 | 0.14 " 0.32 | 11 | n.s |
| Hiperoxia (minutos) | 20.10 " 28.04 | 22 | 21.73 " 32.10 | 12 | n.s |
| Episodios de hipercapnia (nº) | 1.00 " 2.79 | 22 | 0.27 " 0.65 | 11 | n.s |
| Tratamiento con furosemida (casos) | 1/22 casos | | 0/12 casos | | n.s |

**** Resultados ****

En la tabla IX se resumen las variables analíticas recogidas en el estudio retrospectivo en ambos subgrupos con y sin daño renal. Llama la atención que ninguno de los niños que en el momento actual no presentan daño renal tuvo déficit de fósforo neonatal (solamente existen datos referentes al fósforo neonatal en la mitad de ellos).

TABLA IX. VARIABLES ANALITICAS NEONATALES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB, DISTRIBUIDOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE DAÑO RENAL

| Datos | Subgrupo con daño renal | n | Subgrupo sin daño renal | n | p |
|-------------------------------------|----------------------------|----|----------------------------|----|-----|
| Glucemia mínima (mg/dl) | 24.01" 22.55 | 21 | 18.00" 15.16 | 11 | n.s |
| Na mínimo (mEq/l) | 137.33" 4.23 | 21 | 138.5" 4.17 | 10 | n.s |
| Urea máxima (mg/dl) | 34.60" 23.20 | 20 | 22.00" 11.58 | 5 | n.s |
| Ca mínimo (mg/dl) | 7.45" 0.79 | 22 | 7.23" 1.12 | 12 | n.s |
| PO ₄ mínimo (mg/dl) | 5.85" 1.40 | 12 | 6.83" 0.60 | 5 | n.s |
| Ca/Cr (mg/mg) | 0.49" 0.37 | 12 | 0.38" 0.27 | 3 | n.s |
| PO ₄ /Cr (mg/mg) | 1.51" 1.20 | 12 | 1.45" 1.01 | 3 | n.s |
| Déficit de fosfato | 6/13 | 13 | 0/6 | 6 | --- |
| CO ₃ H mínimo (mEq/l) | 19.81" 4.84 | 14 | 19.21" 5.11 | 10 | n.s |
| pO ₂ mínima (mm Hg) | 52.93" 23.79 | 14 | 70.20" 30.14 | 9 | n.s |
| pCO ₂ máxima (mm Hg) | 53.37" 12.88 | 15 | 51.62" 8.84 | 10 | n.s |

**** Resultados ****

La tabla X muestra los datos de las variables determinadas en plasma en el momento del estudio, en ambos subgrupos con y sin daño renal. No se observan diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados.

TABLA X. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN PLASMA EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO EN LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB SEPARADOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE DAÑO RENAL

| Datos Plasmáticos | Subgrupo PNMB con daño renal | n | Subgrupo PNMB sin daño renal | n | p |
|--|------------------------------|----|------------------------------|----|-----|
| Creatinina (mg/dl) | 0.40 " 0.08 | 22 | 0.42 " 0.08 | 12 | n.s |
| Na (mEq/l) | 143.14 " 2.01 | 22 | 143.58 " 3.48 | 12 | n.s |
| K (mEq/l) | 4.36 " 0.37 | 22 | 4.52 " 0.33 | 12 | n.s |
| Cl (mEq/l) | 102.27 " 3.16 | 22 | 101.92 " 3.94 | 12 | n.s |
| Ca (mg/dl) | 10.41 " 0.32 | 22 | 10.36 " 0.33 | 12 | n.s |
| PO ₄ (mg/dl) | 5.72 " 0.53 | 22 | 5.59 " 0.75 | 12 | n.s |
| Mg (mg/dl) | 2.31 " 0.46 | 22 | 2.30 " 0.26 | 12 | n.s |
| Acido úrico (mg/dl) | 4.21 " 0.99 | 22 | 3.99 " 0.66 | 12 | n.s |
| CO ₃ H ⁻ (mEq/l) | 23.5 " 2.92 | 22 | 24.11 " 2.77 | 12 | n.s |

Los datos de las variables determinadas en orina para ambos subgrupos con y sin daño renal vienen recogidos en la Tabla XI. Se observa que el aclaramiento de creatinina es menor de forma

**** Resultados ****

significativa en el subgrupo con daño renal. La calciuria es también mayor en dicho subgrupo debido a la propia definición que se hizo para formar los subgrupos. La amoniuria, la acidez titulable y la excreción de hidrogeniones totales son significativamente menores en los pretérmino con daño renal que en los que no lo tienen, como también era de esperar.

**** Resultados ****

TABLA XI. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN ORINA EN LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE DAÑO RENAL

| Datos Urinarios | Subgrupo PNMB con daño renal | n | Subgrupo PNMB sin daño renal | n | p |
|---|------------------------------|----|------------------------------|----|-------|
| Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73m ²) | 180.44 " 27.59 | 20 | 172.06" 30.24 | 12 | n.s |
| FENa (%) | 0.73 " 0.18 | 22 | 0.65 " 0.20 | 12 | n.s |
| FEK (%) | 9.22 " 2.74 | 22 | 9.84 " 1.61 | 12 | n.s |
| FECl (%) | 1.00 " 0.24 | 21 | 0.91 " 0.28 | 12 | n.s |
| Calciuria (mg/Kg/día) | 3.71 " 1.65 | 22 | 2.68 " 0.68 | 12 | 0.046 |
| TRP (%) | 90.62 " 2.30 | 22 | 92.05" 2.01 | 12 | n.s |
| Magnesuria (mg/Kg/día) | 2.89 " 1.05 | 22 | 2.37 " 0.78 | 12 | n.s |
| Citraturia (mg/día/1.73m ²) | 644.2 " 213.8 | 22 | 826.3" 337.0 | 12 | n.s |
| FEUrico (%) | 7.93 " 3.34 | 22 | 6.86 " 1.34 | 10 | n.s |
| Albúmina/Cr (µg/µmol) | 2.73 " 5.38 | 22 | 0.91 " 0.89 | 12 | n.s |
| NAG/Cr (U/g) | 5.48 " 2.63 | 22 | 4.54 " 1.60 | 12 | n.s |
| pH mínimo (*) | 4.55 " 0.41 | 20 | 4.40 " 0.44 | 10 | n.s |
| Acidez Titulable(*) (µEq/min/1.73m ²) | 18.23 " 8.68 | 20 | 27.12" 12.87 | 9 | 0.037 |
| NH ₄ (*) (µEq/min/1.73m ²) | 30.58 " 16.79 | 20 | 46.84" 11.69 | 9 | 0.014 |
| Total (*) Hidrogeniones (µEq/min/1.73m ²) | 48.82 " 23.16 | 20 | 73.96" 22.10 | 9 | 0.011 |
| Osmolalidad máxima (**) (mOsm/Kg) | 987.90" 122.6 | 21 | 1057.7" 84.2 | 12 | n.s |

* Tras estímulo con furosemda.

** Tras estímulo con DDAVP.

**** Resultados ****

En la Tabla XII se muestra la correlación que existe entre el antecedente de déficit de fosfato neonatal y la presencia de daño renal en el momento del estudio.

TABLA XII. CORRELACION ENTRE LAS VARIABLES "DAÑO RENAL" Y "DEFICIT DE FOSFATO NEONATAL"

| Variable | R | R ² | p | n |
|--------------------|------|----------------|-------|----|
| Déficit de fosfato | 0.46 | 0.21 | 0.047 | 19 |

La tabla XIII muestra los datos generales y las variables clínicas recogidas en el estudio retrospectivo de las historias clínicas de los niños del grupo con peso muy bajo al nacimiento (PNMB) distribuidos en función de la existencia o no de hiperecogenicidad de las cortezas renales. Puede observarse que la talla en el momento del nacimiento fué significativamente mayor en los que no presentan hiperecogenicidad. Por otra parte, los niños que en la actualidad tienen hiperecogenicidad de la corteza, tuvieron un mayor número de episodios de hipercapnia.

**** Resultados ****

TABLA XIII. DATOS GENERALES Y VARIABLES CLINICAS RECOGIDAS EN EL ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB DISTRIBUIDOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE HIPERECOGENICIDAD RENAL

| Datos | Subgrupo PNMB con Hiperecog. | n | Subgrupo PNMB sin Hiperecog. | n | p |
|-----------------------------|------------------------------|---|------------------------------|----|-------|
| Sexo (V/M) | 5/1 | 6 | 18/10 | 28 | n.s |
| Edad gestacional (semanas) | 32.25 " 2.9 | 6 | 30.95 " 2.4 | 28 | n.s |
| Peso nacimiento (gr) | 1272 " 239 | 6 | 1322 " 257 | 28 | n.s |
| Talla nacimiento (cm) | 36.75 " 2.96 | 6 | 39.79 " 3.04 | 28 | 0.036 |
| Sepsis casos/total | 0/6 | 6 | 2/28 | 28 | n.s |
| Apgar 5 min. | 5.67 " 2.50 | 6 | 6.30 " 2.40 | 27 | n.s |
| Aminoglucósidos (días) | 6.16 " 8.01 | 6 | 6.64 " 5.88 | 28 | n.s |
| Ventilación Mecánica (días) | 0.67 " 3.06 | 6 | 1.07 " 3.06 | 28 | n.s |
| Catéter arterial (días) | 0.33 " 0.51 | 6 | 1.72 " 4.19 | 28 | n.s |
| Nutrición Parenteral (días) | 3.50 " 5.5 | 6 | 1.61 " 4.40 | 28 | n.s |
| Episodios Hipoxia | 0.50 " 0.84 | 6 | 0.22 " 0.51 | 27 | n.s |
| Hipoxia (horas) | 1.17 " 2.40 | 6 | 0.23 " 0.58 | 28 | n.s |
| Hiperoxia (horas) | 21.80 " 16.41 | 6 | 2.19 " 31.18 | 28 | n.s |
| Episodios hipercapnia | 2.83 " 4.92 | 6 | 0.30 " 0.87 | 27 | 0.013 |
| Furosemida (nº/total) | 1/6 | 6 | 0/28 | 28 | n.s |

**** Resultados ****

En la Tabla XIV se resumen las variables analíticas neonatales obtenidas en el estudio retrospectivo de las historias clínicas de los niños con peso muy bajo al nacimiento, distribuidos igualmente en función de la existencia o no de hipercalcemia de las cortezas renales. Puede observarse que el índice calcio/creatinina neonatal fué mayor, de forma significativa en los niños que en la actualidad presentan hipercalcemia. En estos mismos niños, la pCO_2 máxima durante el periodo neonatal fué significativamente más elevada. De los 5 niños con muy bajo peso al nacimiento e hipercalcemia que tenían datos referentes al fosfato neonatal, 3, es decir el 60%, tuvieron déficit de fosfato neonatal, mientras que de los que no tienen hipercalcemia en el momento actual solamente 3 de 14 tuvieron déficit de fosfato neonatal, esto es el 21% .

**** Resultados ****

TABLA XIV. VARIABLES ANALITICAS NEONATALES EN EL ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB DISTRIBUIDOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE HIPERECOGENICIDAD RENAL

| Datos | Subgrupo con hiperecog. | n | Subgrupo sin hiperecog. | n | p |
|-----------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|----|-------|
| Glucemia mínima (mg/dl) | 10.71" 8.22 | 6 | 24.54" 21.41 | 26 | n.s |
| Na mínimo (mEq/l) | 136.00" 2.28 | 6 | 138.12" 4.46 | 25 | n.s |
| Urea máxima (mg/dl) | 25.00" 19.71 | 4 | 32.36" 21.41 | 11 | n.s |
| Proteínas totales mínimas (mg/dl) | 4.40" 0.87 | 6 | 4.03" 0.64 | 23 | n.s |
| Ca mínimo (mg/dl) | 7.41" 0.86 | 6 | 7.36" 0.93 | 28 | n.s |
| PO ₄ mínimo (mg/dl) | 6.44" 1.37 | 5 | 6.02" 1.29 | 12 | n.s |
| Ca/Cr (mg/mg) | 0.83" 0.43 | 4 | 0.34" 0.20 | 11 | 0.008 |
| PO ₄ /Cr (mg/mg) | 0.82" 1.26 | 4 | 1.79" 0.98 | 9 | n.s |
| Déficit de fosfato | 3/5 | 5 | 3/14 | 14 | ---- |
| CO ₃ H mínimo (mEq/l) | 19.92" 6.98 | 5 | 19.47" 4.39 | 19 | n.s |
| pO ₂ mínima (mm Hg) | 65.82" 18.69 | 4 | 58.39" 28.89 | 19 | n.s |
| pCO ₂ máxima (mm Hg) | 62.64" 16.66 | 5 | 50.18" 8.31 | 20 | 0.023 |

En la Tabla XV se representan los datos de las variables determinadas en plasma, en el momento del estudio, correspondientes a los niños con peso muy bajo al nacimiento (PNMB) separados en función de la existencia o no de hiperecogénicidad de las cortezas renales en la actualidad. La

**** Resultados ****

creatinina sanguínea es significativamente más baja en el grupo con hiperecogenicidad.

TABLA XV. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN PLASMA EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO, CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB SEPARADOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE HIPERCOGENICIDAD DE LAS CORTEZAS RENALES

| Datos Plasmáticos | Subgrupo PNMB con Hiperecog. | n | Subgrupo PNMB sin Hiperecog | n | p |
|--|------------------------------|---|-----------------------------|----|-------|
| Creatinina (mg/dl) | 0.34 " 0.04 | 6 | 0.42 " 0.07 | 28 | 0.009 |
| Na (mEq/l) | 141.50 " 1.38 | 6 | 143.68" 2.62 | 28 | n.s |
| K (mEq/l) | 4.29 " 0.16 | 6 | 4.44 " 0.38 | 28 | n.s |
| Cl (mEq/l) | 103.50 " 3.94 | 6 | 101.85 " 3.28 | 28 | n.s |
| Ca (mg/dl) | 10.42 " 0.42 | 6 | 10.38 " 0.29 | 28 | n.s |
| PO ₄ (mg/dl) | 6.07 " 0.36 | 6 | 5.56 " 0.61 | 28 | n.s |
| Mg (mg/dl) | 2.04 " 0.09 | 6 | 2.36 " 0.42 | 28 | n.s |
| Acido úrico (mg/dl) | 4.38 " 0.60 | 6 | 4.08 " 0.93 | 28 | n.s |
| CO ₃ H ⁻ (mEq/l) | 21.93 " 1.58 | 6 | 24.0 " 2.91 | 26 | n.s |

La Tabla XVI muestra los datos correspondientes a las variables determinadas en orina en los niños con muy bajo peso al nacimiento (PNMB) separados en función de la existencia o no de hiperecogenicidad de las cortezas renales. Puede observarse que el subgrupo con hiperecogenicidad tiene una excreción de albúmina, expresada como cociente con creatinina,

**** Resultados ****

significativamente mayor que los que no presentan hipercogénicidad. En este mismo subgrupo, la concentración tras estímulo con DDAVP es significativamente menor.

**** Resultados ****

TABLA XVI. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN ORINA EN LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB SEPARADOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE HIPERCOGENICIDAD DE LAS CORTEZAS RENALES

| Datos Urinarios | Subgrupo PNMB con Hiperecog. | n | Subgrupo PNMB sin Hiperecog. | n | p |
|---|------------------------------|---|------------------------------|----|-------|
| Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73m ²) | 139.02 " 29.35 | 6 | 141.89" 22.83 | 28 | n.s |
| EFNa (%) | 0.73 " 0.16 | 6 | 0.70 " 0.20 | 28 | n.s |
| EFK (%) | 9.50 " 3.20 | 6 | 9.43 " 2.26 | 28 | n.s |
| EFCl (%) | 0.95 " 0.20 | 5 | 0.97 " 0.27 | 28 | n.s |
| Calciuria (mg/Kg/día) | 3.53 " 2.29 | 6 | 3.31 " 1.28 | 28 | n.s |
| TRP (%) | 91.31 " 2.17 | 6 | 91.09 " 2.33 | 28 | n.s |
| Magnesuria (mg/Kg/día) | 3.00 " 1.20 | 6 | 2.65 " 0.94 | 28 | n.s |
| Citraturia (mg/día/1.73m ²) | 537.9 " 165.0 | 6 | 745.0" 280.1 | 28 | n.s |
| EFUrico (%) | 5.94 " 1.55 | 6 | 7.98 " 3.01 | 26 | n.s |
| Albúmina/Cr (µg/µmol) | 5.22 " 9.92 | 6 | 1.42 " 1.72 | 28 | 0.040 |
| NAG/Cr (U/g) | 5.97 " 3.20 | 6 | 4.97 " 2.14 | 28 | n.s |
| pH mínimo (*) | 4.70 " 0.23 | 5 | 4.47 " 0.44 | 25 | n.s |
| Acidez Titulable(*) (µEq/min/1.73m ²) | 18.87 " 8.97 | 5 | 21.43 " 11.22 | 24 | n.s |
| NH ₄ (*) (µEq/min/1.73m ²) | 28.28 " 5.58 | 5 | 37.16 " 18.23 | 24 | n.s |
| Total (*) Hidrogeniones (µEq/min/1.73m ²) | 47.15 " 9.83 | 5 | 58.59 " 27.26 | 24 | n.s |
| Osmolalidad máxima (**) (mOsm/Kg) | 892.5 " 105.7 | 6 | 1040.1 " 98.6 | 27 | 0.003 |

* Tras estímulo con furosemina.

** Tras estímulo con DDAVP.

**** Resultados ****

Posteriormente se compararon cada uno de los subgrupos con y sin hipercogénicidad renal respectivamente, con el grupo control. En la Tabla XVII se presentan los datos de las variables determinadas en plasma en el momento del estudio en el grupo de niños con hipercogénicidad y su comparación con los del grupo control. Como queda expuesto, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

**** Resultados ****

TABLA XVII. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN PLASMA CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB CON HIPERCOGENICIDAD DE LAS CORTEZAS RENALES Y A LOS DEL GRUPO CONTROL

| Datos plasmáticos | Subgrupo PNMB con Hipercogeni- cidad | n | Grupo C | n | p |
|--|---|---|--------------|----|-----|
| Creatinina (mg/dl) | 0.34 " 0.04 | 6 | 0.42 " 0.11 | 18 | n.s |
| Na (mEq/l) | 141.5 " 1.4 | 6 | 143.1 " 2.1 | 18 | n.s |
| K (mEq/l) | 4.29 " 0.16 | 6 | 4.56 " 0.43 | 18 | n.s |
| Cl (mEq/l) | 103.5 " 3.9 | 6 | 101.6 " 3.7 | 16 | n.s |
| Ca (mg/dl) | 10.42 " 0.42 | 6 | 10.13 " 0.37 | 18 | n.s |
| PO ₄ ⁻ (mg/dl) | 6.07 " 0.36 | 6 | 5.42 " 0.53 | 17 | n.s |
| Mg (mg/dl) | 2.04 " 0.09 | 6 | 2.21 " 0.41 | 17 | n.s |
| Acido úrico (mg/dl) | 4.38 " 0.60 | 6 | 3.6 " 0.82 | 18 | n.s |
| CO ₃ H ⁻ (mEq/l) | 21.93 " 1.58 | 6 | 23.36 " 2.10 | 14 | n.s |

En la Tabla XVIII se exponen los datos correspondientes a las variables estudiadas en orina en los mismos grupos anteriores, niños de peso muy bajo al nacimiento e hipercogeni-
 cidad de las cortezas renales y niños del grupo control. Puede observarse que los primeros muestran una excreción significativamente mayor de albúmina y NAG, ambas expresadas en forma de cociente respecto a la creatinina. Estos mismos niños muestran una excreción menor de amonio y la total de hidrogeniones tras estímulo con

**** Resultados ****

furosemida y presentan una capacidad de concentración significativamente menor tras estímulo con DDAVP.

**** Resultados ****

TABLA XVIII. DATOS URINARIOS CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB CON HIPERCOGENICIDAD DE LA CORTEZA RENAL EN COMPARACION CON EL GRUPO CONTROL

| Datos Urinarios | Subgrupo PNMB con hiperecog. | n | Grupo C | n | p |
|---|------------------------------|---|---------------|----|-------|
| Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73m ²) | 139.02" 29.35 | 6 | 145.90" 17.68 | 17 | n.s |
| EFNa (%) | 0.73 " 0.16 | 6 | 0.63 " 0.21 | 18 | n.s |
| EFK (%) | 9.50 " 3.21 | 6 | 8.43 " 3.24 | 18 | n.s |
| EFCl (%) | 0.95 " 0.20 | 5 | 0.84 " 0.27 | 16 | n.s |
| Calciuria (mg/Kg/día) | 3.53 " 2.29 | 6 | 2.17 " 1.17 | 17 | n.s |
| TRP (%) | 91.31 " 2.18 | 6 | 92.56 " 2.30 | 16 | n.s |
| Magnesuria (mg/Kg/día) | 3.00 " 1.20 | 6 | 2.49 " 0.73 | 18 | n.s |
| Citraturia (mg/día/1.73m ²) | 537.9" 165.0 | 6 | 861.2 " 303.8 | 18 | n.s |
| EFUrico (%) | 5.94 " 1.55 | 6 | 7.22 " 2.67 | 16 | n.s |
| Albúmina/Cr (µg/µmol) | 5.22 " 9.92 | 6 | 0.78 " 0.33 | 14 | 0.040 |
| NAG/Cr (U/g) | 5.97 " 3.20 | 6 | 3.23 " 1.18 | 18 | 0.005 |
| pH mínimo (*) | 4.70 " 0.23 | 5 | 4.66 " 0.50 | 10 | n.s |
| Acidez Titulable(*) (µEq/min/1.73m ²) | 18.87" 8.97 | 5 | 28.54 " 15.88 | 10 | n.s |
| NH ₄ (*) (µEq/min/1.73m ²) | 28.28 " 5.58 | 5 | 57.69 " 25.52 | 10 | 0.010 |
| Total (*) Hidrogeniones (µEq/min/1.73m ²) | 47.15 " 9.83 | 5 | 86.23 " 35.46 | 10 | 0.019 |
| Osmolalidad máxima (**) (mOsm/Kg) | 892.5" 105.7 | 6 | 1059.9" 107.2 | 18 | 0.004 |

* Tras estímulo con furosemida.

** Tras estímulo con DDAVP.

**** Resultados ****

En la Tabla XIX se exponen los datos correspondientes a las variables determinadas en plasma, en el momento del estudio en los niños con peso muy bajo al nacimiento y sin hiperecogenicidad de las cortezas renales comparados con los de los niños del grupo control. Puede observarse que la calcemia es significativamente mayor en los primeros. No se observan diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables estudiadas.

TABLA XIX. DATOS PLASMATICOS CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB SIN HIPERECOGENICIDAD DE LA CORTEZA RENAL COMPARADOS CON LOS DE LOS CONTROLES.

| Datos Plasmáticos | Subgrupo PNMB sin hiperecog. | n | Grupo C | n | p |
|--|------------------------------|----|--------------|----|-------|
| Creatinina (mg/dl) | 0.42 " 0.73 | 28 | 0.42" 0.11 | 18 | n.s |
| Na (mEq/l) | 143.67" 2.62 | 28 | 143.11" 2.11 | 18 | n.s |
| K (mEq/l) | 4.44 " 0.38 | 28 | 4.56 " 0.43 | 18 | n.s |
| Cl (mEq/l) | 101.85" 3.28 | 28 | 101.56" 3.67 | 16 | n.s |
| Ca (mg/dl) | 10.38 " 0.30 | 28 | 10.13" 0.37 | 18 | 0.045 |
| PO ₄ (mg/dl) | 5.56 " 0.61 | 28 | 5.42 " 0.53 | 17 | n.s. |
| Mg (mg/dl) | 2.36 " 0.42 | 28 | 2.21 " 0.41 | 17 | n.s |
| Acido úrico (mg/dl) | 4.08 " 0.93 | 28 | 3.60 " 0.82 | 18 | n.s |
| CO ₃ H ⁻ (mEq/l) | 23.98 " 2.91 | 26 | 23.36 " 2.10 | 14 | n.s |

**** Resultados ****

La tabla XX muestra los datos determinados en orina en el momento del estudio en los niños con peso muy bajo al nacimiento sin hipercalcemia de las cortezas renales, comparados con los del grupo control. Los primeros muestran una excreción significativamente más alta de calcio y de NAG expresada esta última en forma de cociente con respecto a la creatinina. Estos mismos niños muestran una excreción significativamente menor de amonio y de hidrogeniones totales tras estímulo con furosemida.

**** Resultados ****

TABLA XX. DATOS URINARIOS CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB SIN HIPERCOGENICIDAD DE LA CORTEZA RENAL EN COMPARACION CON EL GRUPO CONTROL

| Datos Urinarios | Subgrupo PNMB sin hiperecog. | n | Grupo C | n | p |
|---|------------------------------|----|----------------|----|-------|
| Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73m ²) | 141.89 " 22.83 | 28 | 145.90 " 17.68 | 17 | n.s |
| EFNa (%) | 0.70 " 0.20 | 28 | 0.63 " 0.21 | 18 | n.s |
| EFK (%) | 9.43 " 2.26 | 28 | 8.43 " 3.24 | 18 | n.s |
| EFCl (%) | 0.97 " 0.27 | 28 | 0.84 " 0.27 | 16 | n.s |
| Calciuria (mg/Kg/día) | 3.31 " 1.28 | 28 | 2.17 " 1.17 | 17 | 0.021 |
| TRP (%) | 91.09 " 2.34 | 28 | 92.56 " 2.30 | 16 | n.s |
| Magnesuria (mg/Kg/día) | 2.65 " 0.94 | 28 | 2.49 " 0.73 | 18 | n.s |
| Citraturia (mg/día/1.73m ²) | 745.0 " 280.1 | 28 | 861.2 " 303.8 | 18 | n.s |
| FEUrico (%) | 7.98 " 3.01 | 26 | 7.22 " 2.67 | 16 | n.s |
| Albúmina/Cr (µg/µmol) | 1.42 " 1.72 | 28 | 0.78 " 0.33 | 14 | n.s |
| NAG/Cr (U/g) | 4.97 " 2.15 | 28 | 3.23 " 1.18 | 18 | 0.005 |
| pH mínimo (*) | 4.47 " 0.44 | 25 | 4.66 " 0.50 | 10 | n.s |
| Acidez (*) Titulable (µEq/min/1.73m ²) | 21.43 " 11.22 | 24 | 28.54 " 15.88 | 10 | n.s |
| NH ₄ (*) (µEq/min/1.73m ²) | 37.16 " 18.23 | 24 | 57.69 " 25.52 | 10 | 0.010 |
| Total (*) Hidrogeniones (µEq/min/1.73m ²) | 58.59 " 27.26 | 24 | 86.23 " 35.46 | 10 | 0.019 |
| Osmolalidad máxima (**) (mOsm/Kg) | 1040.1 " 99.1 | 27 | 1059.9 " 107.2 | 18 | n.s |

* Tras estímulo con furosemda.

** Tras estímulo con DDAVP.

**** Resultados ****

La Tabla XXI muestra la correlación entre la variable "Hiperecogenicidad de las cortezas renales en el momento del estudio" y aquellas otras variables neonatales con las que se observó significación estadística. Como puede verse, existe una correlación positiva con la excreción urinaria de calcio neonatal, con la pCO₂ máxima neonatal, así como con el número de episodios de hipercapnia neonatal registrados en las historias clínicas. Además, aunque no es estadísticamente significativo (p=0.08 ; r=0.31) se observa que existe una relación entre el número de horas de hipoxia durante el periodo neonatal registradas en las historias clínicas y la presencia de hiperecogenicidad años después, en la edad escolar.

TABLA XXI. CORRELACION ENTRE LA VARIABLE "HIPERECOGENICIDAD DE LAS CORTEZAS RENALES EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO" Y AQUELLAS OTRAS CON LAS QUE SE OBSERVO SIGNIFICACION ESTADISTICA

| Variables neonatales | R | R ² | p | n |
|-------------------------|------|----------------|-------|----|
| Ca/Cr | 0.65 | 0.42 | 0.008 | 15 |
| pCO ₂ máxima | 0.45 | 0.20 | 0.023 | 25 |
| Episodios hipercapnia | 0.43 | 0.18 | 0.013 | 33 |

En la Tabla XXII se muestran los datos generales y las variables clínicas recogidas en el estudio retrospectivo de las historias clínicas de los niños con peso al nacimiento muy bajo (PNMB), distribuidos en función de la existencia o no de bajo peso para la edad gestacional (BPEG). Los niños con bajo peso para la edad

**** Resultados ****

gestacional recibieron menos días de tratamiento con aminoglucósidos. Ninguno de ellos necesitó nutrición parenteral ni cateter arterial. Ninguno tuvo episodios de hipoxia ni requirió tratamiento con furosemida ni presentó sepsis. La edad gestacional fué significativamente mayor en estos niños.

**** Resultados ****

TABLA XXII. DATOS GENERALES Y VARIABLES CLINICAS RECOGIDAS EN EL ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB DISTRIBUIDOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL

| Datos | Subgrupo PNMB con BPEG | n | Subgrupo PNMB sin BPEG | n | p |
|----------------------------|------------------------|---|------------------------|----|-------|
| Sexo (V/M) | 5/2 | 7 | 17/10 | 27 | --- |
| Edad gestacional (semanas) | 33.29 " 2.91 | 7 | 30.64 " 2.14 | 27 | 0.011 |
| Peso nacimiento (gr) | 1152.1 " 251.9 | 7 | 1355.4 " 238.4 | 27 | n.s |
| Talla nacimiento (cm) | 37.92 " 3.56 | 6 | 39.50 " 3.13 | 24 | n.s |
| Sepsis casos/total | 0/7 | 7 | 1/27 | 27 | --- |
| Apgar 5 minutos | 7.43 " 2.15 | 7 | 7.65 " 1.92 | 26 | n.s |
| Aminoglucósidos (días) | 2.00 " 5.29 | 7 | 7.74 " 5.89 | 27 | 0.026 |
| V. Mecánica (días) | 0.14 " 0.38 | 7 | 1.15 " 3.17 | 26 | n.s |
| Catéter arterial (días) | 0.00 " 0.00 | 7 | 1.80 " 4.16 | 27 | --- |
| N.Parenteral (días) | 0.00 " 0.00 | 7 | 2.35 " 5.02 | 26 | --- |
| Episodios Hipoxia (nº) | 0.00 " 0.00 | 7 | 0.35 " 0.63 | 26 | --- |
| Hipoxia (horas) | 0.00 " 0.00 | 7 | 0.52 " 1.27 | 26 | --- |
| Hiperoxia (horas) | 1.16 " 2.86 | 6 | 2.32 " 3.64 | 25 | n.s |
| Episodios hipercapnia (nº) | 0.71 " 0.89 | 7 | 0.77 " 2.45 | 26 | n.s |
| Ca/Cr(mg/mg) | 0.41 " 0.28 | 3 | 0.48 " 0.37 | 12 | n.s |
| Furosemida (nº/total) | 0/7 | 7 | 1/27 | 27 | --- |

**** Resultados ****

La tabla XXIII muestra las variables analíticas neonatales recogidas en el estudio retrospectivo de las historias clínicas de los niños del grupo con peso muy bajo al nacimiento, distribuidos en función de la existencia o no de bajo peso para la edad gestacional. Las proteínas totales mínimas, la fosfatemia mínima y el bicarbonato mínimo, fueron significativamente más altos en el subgrupo con bajo peso para la edad gestacional que en los que presentaron peso adecuado. De los niños con BPEG que tenían datos suficientes en sus historias clínicas, ninguno tuvo déficit de fosfato neonatal, mientras que el 42.85 % de los niños con muy bajo peso al nacimiento pero peso adecuado para la edad gestacional si lo tuvieron.

**** Resultados ****

TABLA XXIII. VARIABLES ANALITICAS NEONATALES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB, DISTRIBUIDOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE BPEG

| Datos | Subgrupo con BPEG | n | Subgrupo sin BPEG | n | p |
|-----------------------------------|-------------------|---|-------------------|----|-------|
| Glucemia mínima (mg/dl) | 26.86" 28.40 | 7 | 20.57" 17.88 | 25 | n.s |
| Na mínimo (mEq/l) | 136.00" 2.77 | 7 | 138.21" 4.43 | 24 | n.s |
| Urea máxima (mg/dl) | 25.80" 16.51 | 5 | 32.70" 22.76 | 10 | n.s |
| Proteínas totales mínimas (mg/dl) | 4.60" 0.85 | 6 | 3.98" 0.60 | 23 | 0.048 |
| Ca mínimo (mg/dl) | 7.81" 0.53 | 7 | 7.26" 0.96 | 27 | n.s |
| PO ₄ mínimo (mg/dl) | 7.31" 0.60 | 4 | 5.78" 1.23 | 13 | 0.033 |
| Ca/Cr (mg/mg) | 0.41" 0.28 | 3 | 0.48" 0.37 | 12 | n.s |
| PO ₄ /Cr (mg/mg) | 2.26" 0.56 | 3 | 1.26" 1.16 | 10 | n.s |
| Déficit de fosfato | 0/5 | 5 | 6/14 | 14 | --- |
| CO ₃ H mínimo (mEq/l) | 24.10" 4.04 | 4 | 18.66" 4.56 | 20 | 0.038 |
| pO ₂ mínima (mm Hg) | 62.80" 19.92 | 4 | 59.03" 28.89 | 19 | n.s |
| pCO ₂ máxima (mm Hg) | 50.24" 12.16 | 5 | 53.28" 11.28 | 20 | n.s |

**** Resultados ****

En la Tabla XXIV se muestran los datos correspondientes a las variables determinadas en plasma en el momento del estudio en los niños con muy bajo peso al nacimiento (PNMB), separados en dos grupos en función de la existencia o no de bajo peso para la edad gestacional (BPEG). Puede observarse que no existen diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados.

TABLA XXIV. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN PLASMA, EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO, CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB SEPARADOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL (BPEG)

| Datos Plasmáticos | Subgrupo PNMB con BPEG | n | Subgrupo PNMB sin BPEG | n | p |
|--|------------------------|---|------------------------|----|-----|
| Creatinina (mg/dl) | 0.38 " 0.07 | 7 | 0.41 " 0.08 | 27 | n.s |
| Na (mEq/l) | 141.71 " 2.14 | 7 | 143.70 " 2.55 | 27 | n.s |
| K (mEq/l) | 4.33 " 0.24 | 7 | 4.44 " 0.38 | 27 | n.s |
| Cl (mEq/l) | 100.00 " 1.63 | 7 | 102.70 " 3.54 | 27 | n.s |
| Ca (mg/dl) | 10.44 " 0.48 | 7 | 10.37 " 0.27 | 27 | n.s |
| PO ₄ (mg/dl) | 5.88 " 0.49 | 7 | 5.60 " 0.62 | 27 | n.s |
| Mg (mg/dl) | 2.14 " 0.35 | 7 | 2.35 " 0.40 | 27 | n.s |
| Acido Urico (mg/dl) | 4.20 " 0.75 | 7 | 4.11 " 0.92 | 27 | n.s |
| CO ₃ H ⁻ (mEq/l) | 22.98 " 1.25 | 7 | 23.76 " 3.11 | 25 | n.s |

**** Resultados ****

La Tabla XXV muestra los datos de las variables determinadas en orina en el momento del estudio correspondientes a los niños con peso al nacimiento muy bajo separados en función de la existencia o no de bajo peso para la edad gestacional. El subgrupo con bajo peso al nacimiento muestra una excreción significativamente mayor de albúmina, expresada en forma de cociente con la creatinina. Estos mismos niños muestran una capacidad de concentración significativamente disminuída tras estímulo con DDAVP.

**** Resultados ****

TABLA XXV. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN ORINA EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL GRUPO PNMB SEPARADOS EN FUNCION DE LA EXISTENCIA O NO DE BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL (BPEG)

| Datos urinarios | Subgrupo PNMB con BPEG | n | Subgrupo PNMB sin BPEG | n | p |
|---|------------------------|---|------------------------|----|-------|
| Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73m ²) | 187.99 " 34.44 | 6 | 174.83" 27.04 | 26 | n.s |
| EFNa (%) | 0.81 " 0.12 | 7 | 0.68 " 0.19 | 27 | n.s |
| EFK (%) | 10.58 " 2.37 | 7 | 9.14 " 2.36 | 27 | n.s |
| EFCl (%) | 1.11 " 0.19 | 6 | 0.94 " 0.26 | 26 | n.s |
| Calciuria (mg/Kg/día) | 3.39 " 1.57 | 7 | 3.34 " 1.47 | 27 | n.s |
| TRP (%) | 90.50 " 1.93 | 7 | 91.29 " 2.36 | 27 | n.s |
| Magnesuria (mg/Kg/día) | 3.26 " 0.67 | 7 | 2.56 " 1.01 | 27 | n.s |
| Citraturia (mg/día/1.73m ²) | 807.6 " 167.6 | 7 | 682.8" 291.6 | 27 | n.s |
| EFUrico (%) | 7.30 " 4.08 | 7 | 7.68 " 2.56 | 25 | n.s |
| Albúmina/Cr (µg/µmol) | 5.08 " 9.28 | 7 | 1.31 " 1.35 | 27 | 0.042 |
| NAG/Cr (U/g) | 5.64 " 3.27 | 7 | 5.02 " 2.10 | 27 | n.s |
| pH mínimo (*) | 4.50 " 0.32 | 7 | 4.51 " 0.45 | 23 | n.s |
| Acidez Titulable (*) (µEq/min/1.73m ²) | 21.68 " 9.48 | 7 | 20.77 " 11.35 | 22 | n.s |
| NH ₄ (*) (µEq/min 1.73m ²) | 37.48" 19.45 | 7 | 35.04 " 16.60 | 22 | n.s |
| Total (*) Hidrogeniones (µEq/min/1.73m ²) | 59.17 " 23.99 | 7 | 55.81" 26.28 | 22 | n.s |
| Osmolalidad máxima (**) (mOsm/Kg) | 918.4" 117.3 | 7 | 1038.8" 100.6 | 26 | 0.011 |

* Tras estímulo con furosemina.

** Tras estímulo con DDAVP.

**** Resultados ****

En la Tabla XXVI se exponen los datos correspondientes a las variables determinadas en plasma, en el momento del estudio, en los niños con peso al nacimiento muy bajo y bajo peso para la edad gestacional comparados con los del grupo control. Como puede verse, no existen diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas.

TABLA XXVI. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN PLASMA, EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL SUBGRUPO PNMB CON BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL (BPEG) COMPARADOS CON EL GRUPO CONTROL

| Datos Plasmáticos | Subgrupo PNMB con BPEG | n | Grupo C | n | p |
|--|------------------------|---|---------------|----|-----|
| Creatinina (mg/dl) | 0.38 " 0.07 | 7 | 0.42 " 0.11 | 18 | n.s |
| Na (mEq/l) | 141.7 " 2.14 | 7 | 143.11 " 2.11 | 18 | n.s |
| K (mEq/l) | 4.33 " 0.24 | 7 | 4.56 " 0.43 | 18 | n.s |
| Cl (mEq/l) | 100 " 1.63 | 7 | 101.56 " 3.67 | 16 | n.s |
| Ca (mg/dl) | 10.44 " 0.48 | 7 | 10.13 " 0.37 | 18 | n.s |
| PO ₄ (mg/dl) | 5.88 " 0.49 | 7 | 5.42 " 0.53 | 17 | n.s |
| Mg (mg/dl) | 2.14 " 0.35 | 7 | 2.21 " 0.41 | 17 | n.s |
| Acido Urico (mg/dl) | 4.2 " 0.75 | 7 | 3.6 " 0.82 | 18 | n.s |
| CO ₃ H ⁻ (mEq/l) | 22.98 " 1.25 | 7 | 23.36 " 2.10 | 14 | n.s |

**** Resultados ****

La Tabla XXVII muestra los datos de las variables determinadas en orina en los niños con muy bajo peso al nacimiento (PNMB) y bajo peso para la edad gestacional (BPEG) comparados con los del grupo control (C). Los primeros muestran una excreción fraccional de cloro y un cociente NAG/creatinina significativamente mayor. Por el contrario la osmolaridad urinaria máxima tras estímulo con DDAVP es significativamente menor en ellos que en los controles.

**** Resultados ****

TABLA XXVII. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN ORINA CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL SUBGRUPO PNMB CON PESO BAJO PARA LA EDAD GESTACIONAL EN COMPARACION CON EL GRUPO CONTROL

| Datos Urinarios | Subgrupo PNMB con BPEG | n | Grupo C | n | p |
|--|------------------------|---|----------------|----|-------|
| Aclaramiento de creatinina ml/min/1.73m ² | 143.46 " 21.77 | 7 | 145.90 " 17.68 | 17 | n.s |
| EFNa (%) | 0.81 " 0.12 | 7 | 0.63 " 0.21 | 18 | n.s |
| EFK (%) | 10.58 " 2.37 | 7 | 8.43 " 3.24 | 18 | n.s |
| EFCl (%) | 1.11 " 0.19 | 6 | 0.84 " 0.27 | 16 | <0.05 |
| Calciuria (mg/Kg/día) | 3.39 " 1.57 | 7 | 2.17 " 1.17 | 17 | n.s |
| TRP (%) | 90.50 " 1.93 | 7 | 92.56 " 2.30 | 16 | n.s |
| Magnesuria (mg/Kg/día) | 3.26 " 0.67 | 7 | 2.49 " 0.73 | 18 | n.s |
| Citraturia mg/día/1.73m ² | 807.6 " 167.6 | 7 | 861.2 " 303.8 | 18 | n.s |
| EFUrico (%) | 7.30 " 4.08 | 7 | 7.22 " 2.67 | 16 | n.s |
| Albúmina/Cr (µg/µmol) | 5.08 " 9.28 | 7 | 0.78 " 0.33 | 14 | n.s |
| NAG/Cr (U/g) | 5.64 " 3.27 | 7 | 3.23 " 1.18 | 18 | 0.007 |
| pH mínimo(*) | 4.50 " 0.32 | 7 | 4.66 " 0.50 | 10 | n.s |
| Acidez Titulable(*) µEq/min/1.73m ² | 21.68 " 9.48 | 7 | 28.54 " 15.88 | 10 | n.s |
| NH ₄ (*) µEq/min/1.73m ² | 37.48 " 19.46 | 7 | 57.69 " 25.52 | 10 | n.s |
| Total (*) Hidrogeniones µEq/min/1.73m ² | 59.16 " 23.99 | 7 | 86.23 " 35.46 | 10 | n.s |
| Osmolalidad máxima (**) (mOsm/Kg) | 918.4 " 117.3 | 7 | 1059.9 " 107.2 | 18 | 0.013 |

* Tras estímulo con furosemida. ** Tras estímulo con DDAVP.

**** Resultados ****

En la Tabla XXVIII se muestran los datos determinados en plasma en el momento del estudio en los niños con peso al nacimiento muy bajo y peso adecuado a la edad gestacional comparados con los del grupo control. Puede observarse que la calcemia es significativamente más alta en los primeros

TABLA XXVIII. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN PLASMA EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO EN LOS NIÑOS DEL SUBGRUPO PNMB SIN BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL COMPARADOS CON LOS DEL GRUPO CONTROL

| Datos Plasmáticos | Subgrupo PNMB sin BPEG | n | Grupo C | n | p |
|--|------------------------|----|---------------|----|-------|
| Creatinina (mg/dl) | 0.41 " 0.08 | 27 | 0.42 " 0.11 | 18 | n.s |
| Na (mEq/l) | 143.70 " 2.55 | 27 | 143.11 " 2.11 | 18 | n.s |
| K (mEq/l) | 4.44 " 0.38 | 27 | 4.56 " 0.43 | 18 | n.s |
| Cl (mEq/l) | 102.70 " 3.54 | 27 | 101.56 " 3.67 | 16 | n.s |
| Ca (mg/dl) | 10.37 " 0.27 | 27 | 10.13 " 0.37 | 18 | 0.041 |
| PO ₄ (mg/dl) | 5.60 " 0.62 | 27 | 5.42 " 0.53 | 17 | n.s |
| Mg (mg/dl) | 2.35 " 0.40 | 27 | 2.21 " 0.41 | 17 | n.s |
| Acido úrico (mg/dl) | 4.11 " 0.92 | 27 | 3.6 " 0.82 | 18 | n.s |
| CO ₃ H ⁻ (mEq/l) | 23.76 " 3.11 | 25 | 23.36 " 2.10 | 14 | n.s |

**** Resultados ****

La Tabla XXIX muestra los datos de las variables determinadas en orina en el momento del estudio, correspondientes a los niños del subgrupo PNMB que presentaron un peso adecuado para la edad gestacional en comparación con el grupo control. Puede observarse que los primeros muestran una mayor excreción de calcio y NAG y una menor excreción de amonio y de hidrogeniones totales tras estímulo con furosemida.

**** Resultados ****

TABLA XXIX. DATOS DE LAS VARIABLES DETERMINADAS EN ORINA CORRESPONDIENTES A LOS NIÑOS DEL SUBGRUPO PNMB QUE PRESENTARON UN PESO ADECUADO PARA LA EDAD GESTACIONAL EN COMPARACION CON EL GRUPO CONTROL

| Datos Urinarios | Subgrupo PNMB sin BPEG | n | Grupo C | n | p |
|---|------------------------|----|----------------|----|-------|
| Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73m ²) | 174.83 " 27.04 | 26 | 164.47" 19.42 | 16 | n.s |
| EFNa (%) | 0.68 " 0.19 | 27 | 0.63 " 0.21 | 18 | n.s |
| EFK (%) | 9.14 " 2.36 | 27 | 8.43 " 3.24 | 18 | n.s |
| EFCl (%) | 0.94 " 0.26 | 27 | 0.84 " 0.27 | 16 | n.s |
| Calciuria (mg/Kg/día) | 3.34 " 1.46 | 27 | 2.17 " 1.17 | 17 | 0.023 |
| TRP (%) | 91.29 " 2.36 | 27 | 92.56 " 2.30 | 16 | n.s |
| Magnesuria (mg/Kg/día) | 2.56 " 1.01 | 27 | 2.48 " 0.73 | 18 | n.s |
| Citraturia (mg/kg/día) | 682.80" 291.64 | 27 | 861.16" 303.77 | 18 | n.s |
| EFUrico (%) | 7.68 " 2.56 | 25 | 7.22 " 2.67 | 16 | n.s |
| Albúmina/Cr (µg/µmol) | 1.31 " 1.35 | 27 | 0.78 " 0.33 | 14 | n.s |
| NAG/Cr (U/g) | 5.02 " 2.10 | 27 | 3.23 " 1.18 | 18 | 0.007 |
| pH mínimo (*) | 4.51 " 0.45 | 23 | 4.66 " 0.50 | 18 | n.s |
| Acidez Titulable(*) (µEq/min/1.73m ²) | 20.77 " 11.35 | 22 | 28.54 " 15.88 | 10 | n.s |
| NH ₄ (*) (µEq/min/1.73m ²) | 35.04 " 16.60 | 22 | 57.70 " 25.52 | 10 | <0.01 |
| Total (*) Hidrogeniones (µEq/min/1.73m ²) | 55.81 " 26.28 | 22 | 86.23 " 35.46 | 10 | <0.05 |
| Osmolalidad máxima (**) (mOsm/Kg) | 1038.8" 100.6 | 26 | 1059.9" 107.2 | 18 | n.s |

* Tras estímulo con furosemda.

** Tras estímulo con DDAVP.

**** Resultados ****

Teniendo en cuenta que las anomalías encontradas con mayor frecuencia en los niños con muy bajo peso al nacimiento fueron la disminución en la excreción de amonio y de hidrogeniones totales, tras estímulo con furosemida, se realizó una correlación entre cada una de estas variables con las restantes. La Tabla XXX muestra los resultados para la variable "Total Hidrogeniones". La interpretación teniendo en cuenta la codificación realizada es la siguiente: Los recién nacidos con muy bajo peso para la edad gestacional que presentaron déficit de fosfato neonatal excretan menos hidrogeniones totales en el momento del estudio que los que no tuvieron dicho déficit de fosfato neonatal. Igualmente, cuanto más baja fue la cifra mínima de fosfatemia neonatal, menor es la excreción de hidrogeniones en el momento del estudio.

TABLA XXX. CORRELACION ENTRE LA VARIABLE "TOTAL HIDROGENIONES" Y AQUELLAS OTRAS CON LAS QUE SE OBSERVO SIGNIFICACION ESTADISTICA EN EL GRUPO DE NIÑOS CON MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO

| Variable | R | R ² | p | n |
|--------------------|------|----------------|-------|----|
| Déficit de fosfato | 0.62 | 0.39 | 0.010 | 16 |
| Fosfatemia mínima | 0.70 | 0.49 | 0.004 | 15 |

**** Resultados ****

La Tabla XXXI muestra las correlaciones entre la variable "Amonio excretado" y el resto. Igualmente, la interpretación teniendo en cuenta la codificación realizada es la que sigue: Los niños con muy bajo peso al nacimiento que tuvieron déficit de fosfato neonatal, excretan menos amonio en el test de estímulo con furosemida en el momento del estudio. Cuanto más baja fué la cifra mínima de fosfatemia en el periodo neonatal, menos amonio excretan posteriormente en dicho test de estímulo con furosemida.

TABLA XXXI. CORRELACION ENTRE LA VARIABLE "EXCRECION DE AMONIO TRAS ESTIMULO CON FUROSEMIDA" Y AQUELLAS OTRAS CON LAS QUE SE OBSERVO SIGNIFICACION ESTADISTICA, EN EL GRUPO DE NIÑOS CON MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO

| Variable | R | R ² | p | n |
|--------------------|--------|----------------|-------|----|
| Déficit de fósforo | 0.6282 | 0.3946 | 0.009 | 16 |
| Fosfatemia mínima | 0.6242 | 0.3896 | 0.013 | 15 |

A modo de resumen, la tabla XXXII, dividida en tres partes, I, II y III, muestra los diagnósticos neonatales que presentaban los niños que en el momento del estudio presentaron daño renal, así como las alteraciones morfológicas o funcionales que se encontraron en el estudio realizado en la edad escolar.

**** Resultados ****

TABLA XXXII (I). RELACION DE LAS ALTERACIONES DETECTADAS EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO EN LOS NIÑOS DEL SUBGRUPO CON DAÑO RENAL Y DE LOS ANTECEDENTES PERINATALES

| Niños con Daño renal | Alteración detectada | Antecedentes Perinatales |
|----------------------|---|--|
| RCR | - hiperecogenicidad - hipercalciuria - hipocitraturia | - membrana hialina - déficit fosfato - hipoglucemia - hipocalcemia - hipotensión |
| DRA | - hiperecogenicidad - hipoamoniuria - aumento de NAG - disminución TRP | - hipoglucemia - BPEG |
| YGM | - hipoamoniuria - disminución hidrogeniones - aumento de NAG | - hipoglucemia - hipocalcemia |
| AGM | - hipercalciuria - microalbuminuria | - hipoglucemia |
| GGV | - microalbuminuria | - asfixia - hipoglucemia |
| FJMD | - hiperecogenicidad - microalbuminuria - defecto de concentración | - hipoglucemia - BPEG |
| YCR | - hiperecogenicidad - hipoamoniuria - hipercalciuria - hipocitraturia | - hipoglucemia - déficit fosfato |
| YPH | - hipoamoniuria - disminución de hidrogeniones - hipercalciuria - aumento de NAG - hipocitraturia | - hipoglucemia |
| CGB | - aumento NAG - hipocitraturia - disminución TRP | - membrana hialina - hipoglucemia |
| LMP | - hipoamoniuria - disminución TRP | - asfixia - membrana hialina - hipocalcemia - hipotensión |

TABLA XXXII (II). RELACION DE LAS ALTERACIONES DETECTADAS EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO EN LOS NIÑOS DEL SUBGRUPO CON DAÑO RENAL Y DE LOS ANTECEDENTES PERINATALES

| Niños con Daño renal | Alteraciones detectadas | Antecedentes perinatales |
|----------------------|--|--|
| NNR | - hipoamoniuria - disminución de hidrogeniones - hipercalciuria | - deficit fosfato |
| CCP | - hipercalciuria - microalbuminuria - disminución TRP | - distrés respiratorio |
| MRP | - hipoamoniuria - disminución de hidrogeniones - aumento NAG - hipocitraturia | - poliglobulia |
| JSC | - hipoamoniuria - disminución de hidrogeniones - disminución de acidez titulable - aumento de NAG | - asfixia - deficit fosfato - hipocalcemia |
| NJHH | - hipoamoniuria - disminución de hidrogeniones - hipercalciuria - microalbuminuria | - BPEG - hipoglucemia |
| TRP | - hiperecogenicidad - hipoamoniuria - disminución de hidrogeniones - aumento de NAG | - BPEG - hipoglucemia |
| LBP | - hipoamoniuria - disminución de hidrogeniones - disminución de acidez titulable - hipocitraturia | - hipoglucemia |
| FJBP | - hipoamoniuria - disminución de hidrogeniones - hipocitraturia - disminución TRP | - hipoglucemia |

**** Resultados ****

TABLA XXXII (III). RELACION DE LAS ALTERACIONES DETECTADAS EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO EN LOS NIÑOS DEL SUBGRUPO CON DAÑO RENAL Y DE LOS ANTECEDENTES PERINATALES

| Niños con Daño renal | Alteración detectada | Antecedentes Perinatales |
|----------------------|---|--|
| RYAS | - hipercalciuria - aumento NAG - microalbuminuria | - membrana hialina - hipotensión |
| JMBD | - hiperecogenicidad - microalbuminuria | - asfixia - membrana hialina - hipoglucemia - hipocalcemia - déficit fosfato |
| ABJ | - hipoamoniuria - disminución de hidrogeniones - aumento NAG - disminución TRP | - asfixia - hipoglucemia - déficit fosfato |
| UGG | - hipercalciuria | - BPEG - asfixia - distrés respiratorio |

En la tabla XXXIII se exponen los diagnósticos neonatales de los niños con muy bajo peso al nacimiento y que no presentaron daño renal en el momento del estudio.

TABLA XXXIII. DIAGNOSTICOS NEONATALES EN LOS NIÑOS CON MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO QUE NO PRESENTARON DAÑO RENAL EN EL MOMENTO ACTUAL

| Niños sin daño renal | Antecedentes perinatales |
|----------------------|---|
| JHS | - hipoglucemia |
| RAL | - asfixia - hipoglucemia |
| VDM | - hipoglucemia |
| AJEF | - hipocalcemia - hipoglucemia |
| MPA | - asfixia - hipoglucemia - hipocalcemia |
| GYGG | - asfixia - membrana hialina - hipoglucemia - hipocalcemia |
| RHD | ----- |
| JGM | - membrana hialina - sepsis - hipoglucemia - hipocalcemia |
| OGG | - asfixia |
| ABP | - distrés respiratorio |
| DRR | - hipoglucemia - poliglobulia |
| ARR | - hipocalcemia - hipoglucemia |

Discusión

DISCUSION

Hasta ahora sólo se han descrito lesiones residuales a nivel renal, en niños que en el periodo perinatal habían padecido insuficiencia renal aguda o calcificaciones renales secundarias al uso de furosemida. No obstante, en este estudio, hemos encontrado una alta incidencia de anomalías morfológicas y funcionales en niños que no habían tenido insuficiencia renal aguda al nacer y de los que solamente uno había recibido tratamiento con furosemida.

El estudio se realizó en 34 niños que habían nacido con un peso inferior a 1500 gramos, en el Hospital Nuestra Señora de la Candelaria de Santa Cruz de Tenerife entre los años 1980 y 1986, comparándose con un grupo control de 18 niños nacidos a término en las mismas fechas, en el mismo Hospital.

Cuando se compararon los resultados se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para 5 parámetros, de tal modo que, en relación con los controles, los pretérmino mostraban en el momento del estudio valores más altos de calcemia y de la eliminación urinaria de calcio y de N-acetil-glucosaminidasa, y valores más bajos de la excreción de amonio y de hidrogeniones totales en la prueba de acidificación con furosemida y de la tasa de reabsorción de fosfato (Tablas IV y V).

Al estudiar individualmente a estos niños, en relación con los valores normales encontrados en los controles, se comprobó que 13 de 34 niños estudiados mostraban una disminución en la

**** Discusión****

excreción de amonio tras estímulo con furosemida, siendo a continuación las anomalías más frecuentemente encontradas el aumento de la eliminación urinaria de N-acetil-glucosaminidasa, hipercalciuria, hipocitraturia y aumento de la excreción de albúmina (Tabla VI).

La existencia de una relación entre las anomalías encontradas, los segmentos anatómicos en los que podría situarse la lesión, las bases fisiopatológicas que fundamentan dichos hallazgos, y las posibles causas o factores de riesgo que podrían producirlas constituyen los principales puntos a debatir en esta discusión.

Los hallazgos encontrados en nuestra serie hablan a favor de una lesión renal en distintos segmentos de la nefrona, glomérulo, túbulo proximal y túbulo distal. Así, el aumento de la excreción urinaria de albúmina debe producirse por daño a nivel glomerular, mientras que el aumento de la excreción de N-acetil-glucosaminidasa se considera uno de los marcadores más fiables y precoces de lesión tubular proximal^{clxxvi,clxxvii}. Igualmente, la disminución de la reabsorción tubular de fosfato se sabe que responde a un defecto tubular proximal. El defecto de acidificación, localizable inicialmente en el túbulo distal, es algo más complejo de ubicar, como discutiremos más adelante.

**** Discusión****

Cuando comparamos los niños con peso al nacimiento muy bajo con el grupo control (Tablas IV y V), se observó que los primeros excretaban en el momento del estudio, significativamente menos amonio e hidrogeniones totales en la prueba de estímulo con furosemina, pero no se obtuvo significación estadística en cuanto a la excreción de acidez titulable, aunque se observó también una tendencia a ser menor en los primeros, de tal modo que el 20.5% de ellos presentaron valores subnormales de acidez titulable cuando se consideraron aisladamente y no como grupo (Tabla VI). En este sentido, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al pH o al bicarbonato plasmático. En este sentido es necesario recordar que el pH urinario no es un parámetro adecuado para valorar la excreción total de hidrogeniones^{clxxviii}.

Otro de los parámetros que está significativamente aumentado en el momento del estudio, en los niños que tuvieron muy bajo peso al nacimiento con respecto a los controles es la calciuria (Tabla V).

La hipercalciuria se ha descrito junto con la disminución de la amoniuria en los defectos de acidificación distales^{clxxix,clxxx}. También, la hipocitraturia suele aparecer en la acidosis tubular distal (ATD)^{clxxxi}. Por tanto, estas anomalías observadas en los niños estudiados, pueden explicarse por un defecto de acidificación parcial a nivel del túbulo distal. Puesto que en los casos el pH urinario descendió adecuadamente, se descarta la existencia de una ATD distal completa o incompleta. Aquí, es preciso recordar que en 1982 Batlle y cols. describieron una

**** Discusión****

variante de ATD, en la que estando intacta la capacidad de descender el pH urinario por debajo de 5.3, existía una incapacidad para incrementar adecuadamente el gradiente de pCO_2 entre orina y sangre, en presencia de una orina suficientemente alcalina^{clxxxii}. Algunos de los pacientes incluidos en dicho estudio no estaban espontáneamente acidóticos, al igual que ocurre en los niños estudiados por nosotros. A esta variedad de ATD se le ha denominado como "ATD dependiente de la tasa". Su existencia se ha confirmado recientemente en la edad pediátrica^{clxxxiii}.

No obstante, no podemos descartar que exista una lesión a nivel de las células del túbulo proximal. En efecto, es a este nivel donde se sintetiza el amonio a partir de la glutamina mediante la acción de la glutaminidasa. Una disminución de la amoniogénesis traería consigo una reducción de la capacidad de la orina para tamponar los hidrogeniones secretados por el túbulo distal. Puesto que la acidez titulable es escasamente modificable incluso en una situación de acidosis metabólica^{clxxxiv}, una cantidad suficiente de amonio en la orina se considera fundamental para mantener la homeostasis del equilibrio ácido-base^{clxxx}. En este sentido, 6 de los niños con muy bajo peso al nacimiento mostraban una excreción de amonio reducida, coincidiendo con una eliminación normal de acidez titulable, por lo que existe la posibilidad de que tengan únicamente una situación de hipoproducción de amonio a nivel tubular proximal sin alteración en la capacidad de los túbulos distal y colector de secretar hidrogeniones.

**** Discusión****

La hipocitraturia puede explicarse asimismo por el defecto de acidificación. En efecto, desde hace décadas se sabe que cambios en el equilibrio ácido-base producen cambios marcados en el citrato urinario^{clxxxv}. Así, la alcalosis metabólica incrementa la citraturia y la acidosis la descende. Una reducción del pH intracelular, por retención de valencias ácidas, aumenta la reabsorción a nivel tubular proximal de citrato, con la consiguiente hipocitraturia^{clxxxvi}

Por otra parte, se encontraron unos valores de calcemia significativamente superiores en el grupo de prematuros con respecto a los de los controles. Es conocido que la acidosis metabólica^{clxxxvii} o incluso, una alta ingesta proteíca, a través de los aminoácidos sulfurados que aporta^{clxxxviii,clxxxix} favorece la aparición de hipercalciuria. Desde hace tiempo, se sabe que este calcio procede del hueso, el cual actuaría como buffer para anular el exceso de hidrogeniones aportados. La asociación entre una alta ingesta proteíca y el desarrollo de osteoporosis fue ya descrita por Wachman y Bernstein^{cx} en 1968.

Recientemente, Krieger y cols. han demostrado experimentalmente, como la acidosis metabólica inhibe la actividad osteoblástica y estimula la actividad osteoclástica, con la consiguiente reducción del contenido mineral óseo^{cxci}. Pues bien, es posible que en los niños en los que encontramos defecto de acidificación, los hidrogeniones no secretados a nivel renal, fueran neutralizados a nivel óseo con el consiguiente intercambio por iones calcio, que pasarían al torrente circulatorio, lo cual aumentaría mínimamente los niveles de

**** Discusión****

calcemia, aunque sin llegar a producir hipercalcemia al favorecerse un incremento en la eliminación urinaria de calcio e incluso, hipercalciuria.

El 35% de los niños nacidos con muy bajo peso al nacimiento, mostraron en el momento del estudio, una excreción aumentada de N-acetil-glucosaminidasa (NAG) (Tabla III). Igualmente cuando se analiza este grupo de niños en conjunto, también se observa una excreción significativamente mayor de esta enzima que en el grupo control (Tabla V). La NAG es una enzima lisosómica del grupo de las hidrolasas, con un peso molecular de 150.000 daltons, que se metaboliza en el hígado y tiene una vida media sérica de 5 minutos. Se considera un marcador sensible de lesión tubular proximal renal^{cxcii,cxciii}. Stapleton y cols.^{cxciiv} observaron aumento de esta enzima en niños con hipercalciuria renal y absorptiva, más acusada en la primera y lo atribuyeron a daño renal por la propia hipercalciuria. También se ha descrito aumento del enzima en pacientes con cálculos de oxalato cálcico^{cxcv} y en enfermos diabéticos, especialmente en los de mal control metabólico^{clxxvi,cxcvi}.

De los niños nacidos con muy bajo peso, el 17.6% mostraron disminución de la reabsorción tubular de fosfato (Tabla VI). La presencia de pérdida renal de fosfato se ha descrito asociada a la hipercalciuria idiopática. En efecto Bordier y cols^{cxcvii} observaron una disminución del $TmPO_4/GFR$ en el 53% de sus pacientes con hipercalciuria idiopática; este hallazgo fue confirmado posteriormente por Tieder y cols^{cxcviii}. Por otra parte, en la hipercalciuria tipo III descrita por Pack y cols^{cxciix} existe

**** Discusión****

un defecto primitivo en la reabsorción de fosfato lo que conduce a una hipofosfatemia que secundariamente estimularía la producción de calcitriol que incrementaría la reabsorción intestinal de calcio^{cc}.

El 14.7 % de los niños nacidos con muy bajo peso presentó hipermagnesiuria en el momento del estudio (Tabla VI). El calcio y el magnesio presentan un metabolismo muy parecido. Su absorción es estimulada por la $1,25-(OH)_2D$, su manejo tubular renal es similar, y en ambos es el hueso su reservorio principal. En los individuos normales, existe una correlación positiva entre la excreción de ambos cationes^{cci}. Es conocida la existencia de un aumento de la magnesuria en la hipercalciuria tanto absorptiva como renal^{ccii,cciii}.

El aumento en la excreción fraccional de ácido úrico y pérdida salina es, asimismo, frecuente en los pacientes con hipercalciuria^{cciv,ccv}. En nuestra serie la frecuencia para ambos defectos fué de un 5.8 % y un 2.9 % respectivamente (Tabla VI).

El defecto de la capacidad de concentración urinaria en la hipercalciuria idiopática también fué descrito hace varias décadas^{ccvi}. De nuestros niños con muy bajo peso al nacimiento sólo uno presentaba defecto de concentración en el momento del estudio (Tabla VI).

Los niños nacidos con muy bajo peso, se separaron en dos subgrupos en función de que tuvieran una o mas anomalías morfológicas y/o funcionales renales. Los incluidos en el subgrupo de "daño renal" presentaron, en relación con aquellos en los que no se encontró enfermedad renal, una eliminación

**** Discusión****

urinaria de calcio significativamente mas elevada y una eliminación total de hidrogeniones, amonio y acidez titulable significativamente mas reducida (Tabla XI). No se encontraron diferencias entre ambos subgrupos en cuanto a los datos generales y variables clínicas y analíticas recogidas en el estudio retrospectivo del período neonatal (Tablas VIII y IX) ni en las variables determinadas en plasma en el momento del estudio (Tabla X).

Intentar relacionar estos hallazgos actuales con lo sucedido en el periodo neonatal no es fácil.

Se observó correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el haber tenido déficit de fosfato neonatal y presentar daño renal en la actualidad (Tabla XII). Asimismo, se encontró una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre la excreción amonio tras estímulo con furosemida en el momento del estudio y el haber tenido déficit de fosfato durante el periodo neonatal y lo mismo ocurre para la excreción de hidrogeniones totales (Tabla XXX y XXXI). Ambas correlaciones seguramente deben expresar lo mismo puesto que la anomalía mas frecuente en los niños con daño renal fue el defecto de la capacidad de acidificación.

La mayor supervivencia de los niños prematuros con muy bajo peso al nacimiento, a partir de los decenios de 1970 y 1980, permitió el reconocimiento de nuevas patologías metabólicas propias de esta edad, como el déficit de fosfato.

En 1979, Rowe y cols.^{cvii} describieron el caso de una niña de 595 gramos de peso que tenía raquitismo evidente en las radiografías

**** Discusión****

y fracturas a los tres meses de edad. Esta niña había sido alimentada exclusivamente con leche materna, el fosfato sérico era de 1.6 mg/dl y la calcemia de 11.4 mg/dl, estando la orina virtualmente libre de fosfato y con una notable eliminación urinaria de calcio (20 mg/Kg/día). La concentración de calcitriol también era muy elevada. A continuación, se publicaron nuevos trabajos que indicaban la predisposición a presentar déficit de fosfato de los niños con muy bajo peso al nacer que habían sido alimentados con leche materna^{ccviii,ccix}. Posteriormente, se publicaron nuevos casos de déficit de fosfato en niños prematuros sometidos a alimentación parenteral^{clxxiii,ccx} o en aquellos alimentados con fórmulas a base de soja^{ccxi}, o incluso con fórmulas estándar^{ccxii}.

Las necesidades de fosfato de los recién nacidos pretérmino en situaciones de crecimiento óptimo son de 65 a 75 mg/Kg/día. Suponiendo un aporte de 150 a 200 ml/Kg/día de leche materna, ésta proporcionaría de 21 a 28 mg/Kg/día de fosfato. La mayoría de las fórmulas estándar habituales también aportan menos de esa cantidad.

Bioquímicamente, el déficit de fosfato se caracteriza por hipofosfemia, hipofosfaturia, hipercalciuria, hipermagnesuria, niveles elevados de calcitriol y valores reducidos de parathormona^{ccxiii}. Las consecuencias fisiopatológicas del déficit de fosfato son causadas por los efectos tanto directos como indirectos de la hipofosfemia. En cultivos de tejidos, las concentraciones bajas del ión causan disminución de la formación de matriz y desmineralización de la misma^{ccxiv}. La concentración

**** Discusión****

baja de fosfato extracelular aumenta la actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal. A su vez, las altas concentraciones de calcitriol pueden contribuir a la aparición de la enfermedad metabólica ósea, porque estimulan la resorción ósea e inhiben la síntesis de colágena^{ccxv}.

En el niño con muy bajo peso al nacimiento, cualquier aumento del calcio absorbido del intestino o movilizado del hueso por el calcitriol no podrá ser utilizado para la mineralización ósea, con lo que se producirá hipercalciuria.

La movilización de calcio óseo en situaciones de déficit de fosfato se ha relacionado también con la existencia de acidosis metabólica y defecto de acidificación. Este, puede ser de origen mixto. En primer lugar, se ha comunicado una disminución del umbral de reabsorción proximal de bicarbonato^{ccxvi}, seguramente secundario al propio déficit de fosfato^{ccxvii}. En segundo lugar, junto con la lógica menor formación de acidez titulable, en algunos casos se ha comunicado una menor excreción de amonio^{ccxviii}, que se ha relacionado con la existencia de una alcalosis intracelular renal^{ccxvii}. No obstante, en un estudio donde se realizaron pruebas de acidificación con furosemina a recién nacidos, se encontró que aquellos que tenían déficit de fosfato, eliminaban, en relación con los controles, una menor acidez titulable pero una mayor amoniuria, con lo que la excreción total de hidrogeniones fue similar en ambos grupos^{ccxix}. Finalmente, la hipercalciuria e hipermagnesuria del déficit de fosfato se ha relacionado con una menor reabsorción tubular de ambas sustancias^{ccxx,ccxxi,ccxxii}

**** Discusión****

En la actualidad, no conocemos ningún estudio referido a las complicaciones que pueden observarse a largo plazo en niños con déficit de fosfato neonatal. En este sentido, Rowe^{ccxxiii} en 1987, escribía que las consecuencias de la hipercalciuria observada en niños con peso muy bajo al nacer y con deficiencia de fosfato, "quedan por aclarar".

Unicamente, en el estudio de Downing y cols.^{clxiv} se recogieron estudios de función renal en niños con edades entre uno y dos años, que habían nacido con un peso muy bajo y habían sido diagnosticados de calcificaciones renales e hipercalciuria secundaria al empleo de furosemida. En el momento del estudio, mostraban disminución del filtrado glomerular, de la reabsorción tubular de fosfato y del valor de la pCO_2 urinaria alcanzado tras conseguir una orina con alto contenido en bicarbonato con la administración de acetazolamida, así como un aumento de la calciuria y de la excreción fraccional de sodio en relación con los controles que no habían tenido calcificaciones neonatales. Algunos de estos hallazgos son similares a los nuestros.

Otra serie, la de Jacinto y cols.^{clv} relaciona el hallazgo de calcificaciones renales con el antecedente, entre otros, de hipofosfatemia neonatal, pero no conocemos que hayan publicado ningún nuevo trabajo de carácter evolutivo.

Desafortunadamente, en el momento en que nacieron los niños objeto de nuestro estudio, no se realizaban, en nuestro Hospital, ecografías renales de rutina a los recién nacidos prematuros.

Sea como fuere, es difícil relacionar nuestros hallazgos con el

**** Discusión****

déficit de fosfato en sí mismo o con la propia movilización del calcio a nivel extracelular y la hipercalciuria que le acompaña, aunque es mas probable esta segunda opción. En efecto, existen estudios "in vitro" que demuestran el papel patogénico del calcio en la muerte de las células renales en la necrosis tubular durante las primeras horas de reperfusión posthipóxica^{ccxxiv}

En nuestro estudio, los niños con muy bajo peso al nacimiento presentaron, obviamente, más episodios de hipoxia e hiperoxia neonatal que los controles (Tabla III). Wilson y Schrier^{ccxxiv} han demostrado diferentes sensibilidades de las distintas regiones tubulares a la hipoxia y consiguiente reperfusión y a la toxicidad por calcio. Tampoco debe desdeñarse el efecto que la hipofosfatemia tiene disminuyendo sobre la producción de 2,3-difosfoglicerato en los eritrocitos y que puede ocasionar una escasa oxigenación hística, por aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno^{ccxxv}.

En definitiva, a la vista de nuestros resultados, la posible concatenación de los mismos es la que sigue. El déficit de fosfato neonatal causaría una movilización del calcio extracelular que ante la situación de hipoxia existente con frecuencia en los recién nacidos de peso al nacimiento muy bajo y agravada por la propia hipofosfatemia, produciría un daño renal irreversible, con muerte celular, en los momentos de reperfusión posthipóxica. Las regiones tubulares mas sensibles a la hipoxia son la rama ascendente del asa de Henle y la porción recta del túbulo proximal^{ccxxvi}. El daño tubular irreversible,

**** Discusión****

especialmente a nivel proximal, sería responsable de nuestros hallazgos actuales.

El grupo de Aperia^{cixix} ha publicado el estudio a más largo plazo que conocemos referido a función renal en niños con muy bajo peso al nacimiento. En él han estudiado un grupo de 22 niños con muy bajo peso al nacimiento en tres momentos, durante el periodo neonatal, a los 18 meses de edad postconcepcional y a los 8 años, encontrando que a los 18 meses de vida todavía presentan un menor filtrado glomerular que los niños a término de la misma edad, pero a los 8 años no encuentran diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados: filtrado glomerular, fracción de filtración, excreción de albúmina, capacidad de concentración, tamaño renal determinado por ecografía. La diferencia entre el grupo de Aperia y el nuestro, en cuanto a los antecedentes personales, radicaría básicamente en que estos niños no tuvieron déficit de fosfato ni calcificaciones neonatales, y que el estudio de la función tubular fué poco profundo.

8 de 34 niños nacidos con muy bajo peso al nacimiento presentaron aumento de la eliminación urinaria de albúmina (microalbuminuria) (Tabla VI). Aunque no hemos encontrado significación estadística, sí se observa una tendencia a excretar más albúmina en los niños con muy bajo peso que en los controles (Tabla V). La excreción urinaria de albúmina puede ser un índice de hiperfiltración. Son ya clásicos los estudios de Brenner^{ccxxvii,ccxxviii} en los que demostraba que la reducción de la masa renal conduce a hiperfunción (hiperfiltración) e

**** Discusión****

hipertrofia de las nefronas remanentes y que esto a largo plazo, conduce a una esclerosis glomerular. Aunque los mecanismos íntimos por los que esta hiperfiltración produce daño glomerular no son bien conocidos, existen varios factores a tener en cuenta. Por un lado, el aumento de presión a nivel del capilar podría producir daño en el mismo. Por otro lado, la reducción de las resistencias intrarrenales podrían jugar un papel clave en la lesión glomerular de forma análoga a lo que ocurre en el modelo experimental de hipertensión arterial postnefrectomía descrito por Azar y cols^{ccxxix}. Igualmente se especula que las nefronas de la profundidad de la corteza podrían perder su capacidad de autorregulación, por lo que es este subgrupo de nefronas el que resulta más dañado en los modelos de hipertensión espontánea en ratas^{ccxxx}. El paso aumentado de proteínas plasmáticas a través del glomérulo podría tener también un efecto nefasto sobre la pared capilar glomerular.

El hecho de que en nuestra serie, los niños con muy bajo peso al nacimiento e hiperecogenicidad de la corteza renal en el momento del estudio muestren un filtrado glomerular más alto, una creatinina sanguínea más baja y un índice albúmina/creatinina más alto (Tablas XV y XVI), apoya la idea de que los niños de este subgrupo presentan una situación de hiperfiltración. En efecto, la existencia de hiperecogenicidad de las cortezas renales se ha descrito coincidiendo con la instauración de una enfermedad parenquimatosarenal, en relación con cambios a nivel glomerular o túbulointersticial tales como fibrosis o esclerosis glomerular, aunque también podría relacionarse con la presencia

**** Discusión****

de depósitos cálcicos. Por ejemplo en la fase de inicio de una nefropatía diabética, donde es característica la existencia de hiperfiltración glomerular y microalbuminuria ya puede observarse ecográficamente la presencia de hiperecogenicidad de la corteza renal^{ccxxxi}.

Por otra parte, el hallazgo de una disminución en la osmolalidad urinaria máxima tras estímulo con DDAVP en el subgrupo de niños con hiperecogenicidad (Tabla XVI) indica que podría existir asimismo una lesión a nivel del mecanismo de contracorriente.

Aunque cuando se comparan los niños con hiperecogenicidad con los controles se observa que los primeros excretan más NAG y menos amonio e hidrogeniones totales (Tabla XVIII), interpretamos que estos hallazgos no son característicos en sí de los niños con muy bajo peso al nacimiento e hiperecogenicidad, ya que también se encuentran en los que tenían cortezas renales ecograficamente normales (Tabla XX), y creemos que puede estar relacionado con la propia prematuridad como ya se ha indicado más arriba y no con la hiperecogenicidad. Así, cuando intentamos situar el nivel lesional en los prematuros que muestran hiperecogenicidad cortical renal, nos encontramos por un lado, datos sugestivos de una lesión glomerular (aumento de la excreción urinaria de albúmina, aumento del filtrado glomerular, disminución de la creatinina en sangre) y por otra parte datos de lesión a nivel de la médula renal, donde se localiza el sistema de contracorriente (osmolalidad urinaria máxima disminuída).

**** Discusión****

La explicación que articule estos hallazgos debe estar en una lesión localizada alrededor de la médula renal y de los glomérulos de la región yuxtamedular como consecuencia de un conjunto de factores estresantes que podrían haber conducido a la hipotensión y/o hipoxia durante el periodo neonatal.

En efecto, es sabido que la médula renal es un compartimento que aún en situación de normalidad está condenada a la hipoxia por dos motivos. El primero, es el mecanismo de contracorriente, el cual permite que los solutos sean concentrados a lo largo de un gradiente córtico-medular, de tal modo que el oxígeno puede difundir directamente de los vasa recta de las ramas descendentes a los de las ascendentes. El segundo es que la rama gruesa ascendente del asa de Henle, en esta región, consume oxígeno avidamente para poder permitir el transporte de sodio y de cloro necesario para la generación de los gradientes de concentración. El resultado neto es que la presión de oxígeno en las zonas más internas de esta región cae a muy bajos niveles, del orden de 10 mmHg^{ccxxvi}. Si esto ocurre en situación basal, cuando se produce una situación de hipoxia la región medular quedará prácticamente anóxica. Por tanto, una destrucción o anulación funcional de determinadas nefronas, seguramente las situadas en la región yuxtamedular, favorecería la presencia de hiperfiltración en las restantes.

En efecto, aunque en nuestra serie no hemos encontrado relación entre la hiperecogenicidad y la hipoxia en el periodo neonatal, el dato de que los prematuros con hiperecogenicidad presentaron en el periodo neonatal pCO₂ máximas significativamente más altas

**** Discusión****

y mayor número de episodios de hipercapnia que los que no tienen hiperecogenicidad (Tablas XIII y XIV), y de la existencia de una correlación positiva entre "Hiperecogenicidad" y "pCO₂ máxima neonatal" y de "Hiperecogenicidad" y el "Número de episodios de hipercapnia neonatal" (Tabla XXI), nos hacen pensar que los factores de estrés han sido más importantes en los niños que en la edad escolar presentan hiperecogenicidad que en los que no la presentan. En este sentido, Daniel y James^{ccxxxii} observaron en corderos y cerdos recién nacidos que la hipercapnia severa en ausencia de hipoxia produce una disminución en el volumen urinario y en la eliminación de electrolitos, por lo que no podemos descartar un papel patogénico intrínseco de la hipercapnia.

Además, en el estudio estadístico se encontró correlación entre la presencia de cortezas renales hiperecogénicas y el hallazgo de una mayor eliminación urinaria de calcio en el periodo neonatal. Como hemos dicho anteriormente, el calcio en sí mismo, especialmente en situaciones de hipoxia, puede producir daño renal y seguramente calcificación de las regiones lesionadas. Wilson y Schrier^{ccxxxiii} observaron en cultivos de células renales que los efectos catastróficos de la anoxia durante la reperfusión de la anoxia durante las primeras 2 horas de reperfusión, podían atenuarse suprimiendo el calcio del medio. Igualmente, Cheung y cols.^{ccxxxiv} en sus estudios en células miocárdicas encontraron que la regulación defectuosa del calcio en las células viables, podía contribuir a un daño celular adicional e incluso a la muerte celular en la fase de

**** Discusión****

reperfusión post-isquémica.

Por esta razón pensamos que el defecto de concentración observado en este subgrupo de nuestros pacientes, podría estar en relación con el depósito de sales cálcicas en la región medular favorecido por la propia hipercalciuria en una región renal donde predomina la hipoxia. Estos depósitos contribuirían a la imagen observada en la ecografía.

7 de los 34 niños con muy bajo peso al nacimiento, tenían bajo peso para la edad gestacional. Cuando se compararon los antecedentes perinatales de éstos con los de peso adecuado para la edad gestacional (Tabla XXII) se observó una diferencia estadísticamente significativa en lo referente a la edad gestacional, mayor como es lógico en los que tuvieron bajo peso para la edad gestacional, y en el número de días de tratamiento con aminoglucósidos, también menor en los de bajo peso para la edad gestacional. Es llamativo que estos mismos niños no tuvieran episodios de hipoxia, siendo su tiempo de hipoxia nulo, y que ninguno de ellos necesitara cateterización de la arteria umbilical. Pensamos que estos datos obedecen a que los niños con bajo peso para la edad gestacional eran más maduros que los de peso adecuado y por ello necesitaron un menor número de maniobras extraordinarias como cateterización, ventilación, etc. Cuando se revisaron los datos analíticos neonatales (Tabla XXIII), se observó que ninguno de los niños con bajo peso para la edad gestacional tuvo déficit de fosfato neonatal, mostrando cifras de fosfatemia mínima significativamente mayores que los de peso adecuado, en cuyo grupo el 42.8 % mostró déficit de

**** Discusión****

fosfato en algún momento del periodo neonatal. Igualmente las cifras de bicarbonatemia mínima neonatal son mayores en los que tuvieron bajo peso para la edad gestacional. Es posible que esto sea simplemente la traducción de una mayor madurez renal.

En efecto, es conocido que el umbral para el bicarbonato es más bajo en el niño pretérmino (alrededor de 18 mEq/l) que en el nacido a término (alrededor de 21 mEq/l), experimentando un aumento rápido en el pretérmino durante las 4 primeras semanas de vida. También se ha descrito que la capacidad para manejar un exceso de ácidos se correlaciona bien con la edad gestacional, aumentando rápidamente durante el primer mes de vida tanto en los niños pretérmino como en los a término^{ccxxxv}.

En el momento del estudio, los niños que nacieron con bajo peso para la edad gestacional, muestran una excreción aumentada de albúmina y una osmolalidad urinaria máxima disminuída, ambas estadísticamente significativas, con respecto a los pretérmino nacidos con un peso adecuado para la edad gestacional (Tabla XXV). El hecho de que los prematuros con peso adecuado a la edad gestacional no muestren diferencias significativas, en los dos parámetros anteriores, con respecto al grupo control nos hace pensar que ambos, la excreción aumentada de albuminuria, y el defecto de concentración están relacionados con el bajo peso para la edad gestacional, más que con el haber tenido muy bajo peso al nacimiento. No obstante hay que tomar estos datos con cierta precaución por tratarse de una muestra muy pequeña, ya que sólo 7 de nuestros prematuros tuvieron bajo peso para la edad gestacional.

**** Discusión****

En 42.8 % de los niños con bajo peso para la edad gestacional, se encontró hipercogénicidad de las cortezas renales, por lo que no es fácil distinguir que parámetros están relacionados con el bajo peso para la edad gestacional, y cuales con la hipercogénicidad. De hecho las anomalías que aparecen en el subgrupo de niños con bajo peso para la edad gestacional, son comunes a las que se encuentran en el subgrupo de niños con hipercogénicidad de las cortezas renales, tales como aumento de la excreción urinaria de albúmina y disminución de la osmolalidad urinaria máxima (Tabla XVIII y XXVII). La diferencia entre ambos subgrupos de niños estriba en el filtrado glomerular. No obstante, se aprecia una tendencia en los niños nacidos con bajo peso para la edad gestacional a tener los niveles de creatinina más reducidos y a incrementar el valor del aclaramiento de creatinina. Seguramente, la cortedad de la muestra obliga a que las diferencias no sean significativas (Tabla XXVI y XXVII).

La posibilidad de la existencia de una situación de hiperfiltración en los niños nacidos con bajo peso para la edad gestacional, no se explicaría por un daño secundario a la movilización de calcio a nivel extracelular y a una situación de estrés como se ha descrito en los niños con hipercogénicidad de la corteza renal, sino por una reducción intrínseca de la población nefronal.

Merlet-Benichou y cols^{ccxxxvi} han demostrado en ratas que el crecimiento intrauterino retardado se acompaña de un déficit nefronal que no se llega a compensar del todo en las primeras

**** Discusión ****

semanas postnatales.

El mismo grupo de Merlet-Benichou^{ccxxxvii}, en sus estudios en ratas a las que se inducía un crecimiento intrauterino retardado, observó que la oligonefronia moderada (entre el 15 y el 20 %) no tiene repercusión funcional durante las primeras semanas de vida pero es suficiente para acelerar el desarrollo de lesiones glomerulares en la vida adulta. Por otra parte, los estudios preliminares de este mismo grupo de trabajo en humanos^{ccxxxviii} indican que el crecimiento intrauterino retardado en humanos también podría acompañarse de un déficit nefronal. Además, recientemente se ha comunicado que en un grupo de pacientes adultos afectos de diabetes mellitus insulino-dependiente, pielonefritis crónica y nefropatía membranosa, la progresión de la enfermedad era más rápida cuanto menor había sido su peso al nacimiento^{ccxxxix}. Los autores explican este hecho por una menor reserva funcional renal en aquellos que nacieron con un peso muy bajo.

Falta por explicar ahora la posible patogenia del defecto de concentración. En este caso, no siempre se puede explicar por la posible presencia de calcificaciones intratubulares. La explicación mas plausible es que dada la posibilidad de una situación de hiperfiltración en estos niños y de que en este caso se ha descrito un aumento en la producción de prostaglandinas, especialmente de la PGE₂^{ccxi}, es probable que un incremento de su actividad esté relacionado con el defecto de concentración. En efecto, se sabe que su excreción en el humano está estrechamente relacionada con el volumen urinario

**** Discusión****

inhibiendo la acción de la ADH a nivel del túbulo colector ^{ccxli}. Desgraciadamente, la determinación de la eliminación urinaria de PGE_2 no estaba incluida en el protocolo seguido en nuestro estudio. Este mecanismo patogénico podría estar también involucrado en cierta medida en el defecto de la capacidad de concentración observado en los niños con hiperecogenicidad de las cortezas renales. Cuando del grupo de niños con muy bajo peso al nacimiento se eliminaron los 7 con bajo peso para la edad gestacional y se compararon con los controles (Tablas XXVIII y XXIX), se observa que los recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional presentaban una calcemia significativamente mayor así como una excreción urinaria significativamente aumentada de calcio y N-acetilglucosaminidasa y disminuída de amonio y de hidrogeniones totales. Estos datos son consistentes con que el defecto de acidificación y la hipercalciuria son ajenos al bajo peso para la edad gestacional.

En definitiva, con nuestro estudio sugerimos que en niños que nacieron con peso muy bajo, puede existir una nefropatía de carácter asintomático, no relacionada con el hecho de haber padecido insuficiencia renal aguda, ni con el tratamiento con furosemida durante el periodo neonatal.

No obstante, el análisis de nuestros resultados nos hace pensar que se imbrican al menos tres posibilidades patogénicas de daño renal en estos niños.

La primera, la más frecuente en nuestra muestra, consistiría básicamente en un defecto de acidificación por hipoexcreción de

**** Discusión****

amonio con sus consecuencias como hipercalciuria, disminución de la reabsorción tubular de fosfato e incluso aumento de la excreción de N-acetil-glucosaminidasa, magnesio o ácido úrico. Este defecto estaría relacionado con el antecedente de haber padecido un déficit de fosfato neonatal. La lesión es difícil de localizar aunque nos parece más probable que se sitúe a nivel tubular proximal renal.

La segunda sería una situación mixta de hiperfiltración y defecto de concentración en niños con antecedentes de hipercalciuria neonatal y una situación de estrés y probable hipoxia de la médula renal, interpretado así por la retención de CO₂ en ése periodo de la vida. La lesión estaría localizada a nivel yuxtamedular y medular y desde el punto de vista morfológico se traduciría por hiperecogenicidad de las cortezas renales. En fin, y en último lugar, el tercer tipo lesional también sería mixto, combinando datos sugestivos de hiperfiltración glomerular y defecto de la capacidad de concentración, relacionado con una disminución de la población nefronal, y que sería propio de los niños nacidos con bajo peso para la edad gestacional.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. En nuestra serie, los niños con muy bajo peso al nacimiento, presentaron valores significativamente más elevados de calcemia, eliminación urinaria de calcio y N-acetil-glucosaminidasa, y valores significativamente más reducidos de amonio y de hidrogeniones totales en la prueba de acidificación con furosemida, así como de la tasa de reabsorción de fosfato.

2. Las anomalías funcionales más frecuentemente encontradas en los niños con muy bajo peso al nacimiento fueron:

- Disminución de la excreción de amonio y de hidrogeniones totales.
- Aumento de la eliminación urinaria de N-acetil-glucosaminidasa.
- Hipercalciuria.
- Hipocitraturia.
- Aumento de la eliminación urinaria de albúmina

3. Los niños incluidos en el subgrupo con Daño Renal, en relación con los que no lo tuvieron presentaron valores significativamente más elevados de calciuria y de los parámetros calculados en la prueba de acidificación.

4. Se observó correlación positiva estadísticamente significativa entre el antecedente de haber tenido déficit de fosfato neonatal y presentar daño renal en el momento del estudio.

****Conclusiones****

5. Se encontró una correlación positiva, estadísticamente significativa entre la excreción de amonio y de hidrogeniones totales en la prueba de estímulo con furosemida y el antecedente de haber tenido déficit de fosfato en el periodo neonatal.

6. Los niños con hiperecogenicidad de las cortezas renales presentaron en relación con los que tenían ecografías normales, valores de creatininemia y osmolalidad urinaria máxima, significativamente reducidas, así como cifras significativamente más elevadas de aclaramiento de creatinina y de la excreción urinaria de albúmina.

7. Se observó correlación directa estadísticamente significativa entre el hallazgo de hiperecogenicidad de las cortezas renales en el momento del estudio, con la calciuria, el valor de pCO_2 máxima neonatal y el número de episodios de hipercapnia en el periodo neonatal.

8. Los niños con peso bajo para la edad gestacional presentaron en relación con los que no lo tuvieron un valor de osmolalidad urinaria máxima significativamente más bajo y una excreción urinaria de albúmina significativamente más elevada.

Bibliografía

****Bibliografía****

- i. Potter EL, Thierstein ST. Glomerular development in the kidney as an index of fetal maturity. *J. Pediatr* 1943; 22:695.
- ii. Fetterman GH, Shuplock NA, Phillip FJ, Gregg HS. The growth and maturation of human glomeruli and proximal convolutions from term to adulthood: studies by microdissection. *Pediatrics* 1965; 35:601.
- iii. Horster M, Valtin H. Postnatal development of renal function: micropuncture and clearance studies in the dog. *J Clin Invest* 1971; 506:779-795.
- iv. Ichikawa I, Maddox DA, Brenner BM. Maturation development of glomerular ultrafiltration in the rat. *Am J Physiol* 1979; 236:F465.
- v. Potter EL, Craig JM. Kidneys, ureters, urinary bladder and urethra. In: *Pathology of the fetus and the infant*, 3rd ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1975, 22.
- vi. Larsson L, Aperia A, Wilton P. Effect of normal development on compensatory renal growth. *Kidney Int* 1980; 18:29-35.
- vii. Kurjak A, Krikinen P, Latin V, Ivankovic D. Ultrasonic assessment of fetal kidney function in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynaecol* 1981; 141:266-270.
- viii. Wladimiroff JW, Campbell S. Fetal urine production rates in normal and complicated pregnancy. *Lancet* 1974; 1:151-154.
- ix. Harman CR. Maternal furosemida may not provoke urine production in the compromised fetus. *Am J Obstet Gynaecol* 1984; 150:322-323.
- x. De Vane GW, Porter JC. An apparent stress induced release of AVP by human neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1412-1416.
- xi. Wintour EM, Coghlan JP, Towstowless M. Cortisol is natriuretic in the immature ovine fetus. *J Endocrinol* 1985; 106:R13-R15.
- xii. Gitlin D, Kumate J, Morales C y cols. The turnover of amniotic fluid in the human conceptus. *Am J Obstet Gynaecol* 1972; 113:632-645.
- xiii. Van Otterlo LL, Wladimiroff JW, Wallenburg HCS. Relationship between fetal urine production and amniotic fluid volume in normal pregnancies and pregnancies

****Bibliografía****

- complicated by diabetes. Am J Obstet Gynaecol 1977; 84:205-229.
- xiv. Gilbert-Barness EF, Opitz JM, Barness LA. Heritable malformations of the kidney and urinary tract in Spitzer A and Avner ED (eds), Inheritance of kidney and urinary tract diseases. Kluwer Academic Publishers 1990;368.
- xv. McCrory WW. Developmental nephrology. Cambridge, Harvard University Press, 1972.
- xvi. Modi N. Development of renal function. Br Med Bull 1988; 44:935-956.
- xvii. Rudolph AM, Heymann MA, Teramo KAW y cols. Studies on the circulation of the previsible human fetus. Pediatr Res 1971; 5:452-457.
- xviii. Robillard JE, Weitsmann DN, Herin P. Ontogeny of single glomerular perfusion rate in fetal and newborn lambs. Pediatr Res 1981; 15:1248-1255.
- xix. Arant BS Jr, Stephenson WH. Developmental changes in systemic vascular resistance compared with prostaglandins and angiotensin II concentrations in arterial plasma of conscious dogs. Pediatr Res 1982; 16:120 A
- xx. Gruskin AB, Edelmann CM Jr, Yuan S. Maturational changes in renal blood flow in piglets. Pediatr Res 1970; 4:7-13.
- xxi. Rudolph AM, Heymann MA. Circulatory changes during growth in the fetal lamb. Circ Res 1970; 26:289-303.
- xxii. Aschinberg LC, Goldsmith DI, Olbing H y cols. Neonatal changes in renal blood flow distribution in puppies. Am J Physiol 1975; 228:1453-1460.
- xxiii. Olbing H, Blaufox MD, Aschinberg LC, Silkalns GI, Berstein J, Spitzer A, Edelmann CM Jr, Liang TCW. Postnatal changes in renal glomerular blood flow distribution in puppies. J Clin Invest 1973; 52:2885-2895.
- xxiv. Horster M, Kemler BJ, Valtin H. Intracortical distribution of number and volume of glomeruli during postnatal maturation in the dog. J Clin Invest 1971; 50:796-800.
- xxv. MacDonald MS, Emery JL. The late intrauterine and postnatal development of human renal glomeruli. J Anat 1959; 93:331-340.
- xxvi. Arant BS Jr. Developmental patterns of renal functional

****Bibliografía****

- maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 1978; 92:705-712.
- xxvii. Coulthard MG. Maturation of glomerular filtration in preterm and mature babies. *Early Hum Dev* 1985; 11:281-294.
- xxviii. Engle WD, Arant BS Jr. Renal handling of beta-2-microglobulin in the human neonate. *Kidney Int* 1983; 24:358-363.
- xxix. Fawer CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv Paediat Acta* 1979; 34:11-21.
- xxx. Chevalier RL. Glomerular number and perfusion during normal and compensatory renal growth in the guinea pig. *Pediatr Res* 1982; 16:436-442.
- xxxi. Solomon S. Developmental changes in nephron number, proximal tubular length and superficial nephron glomerular filtration rate of rats. *J Physiol (Lond)* 1977; 272:573-579.
- xxxii. Arant BS Jr. Hemodynamic effects of barbiturate anesthesia compared developmentally with PRA, Angiotensin II and prostacyclin in the dog. *Pediatr Res* 1983; 17:146A.
- xxxiii. Ericsson BF. Effect of pentobarbital sodium anesthesia, as judged with aid of radioactive carbonized microspheres on cardiac output and its fractional distribution in the dog. *Acta Chir Scand* 1971; 137:613-620.
- xxxiv. Brace RA. Blood volume and its measurement in the chronically catheterized sheep fetus. *Am J Physiol* 1983; 244:H487-H495.
- xxxv. Goldsmith DI, Drukker A, Blaufox MD y cols. Hemodynamic and excretory response of the neonatal canine kidney to acute volume expansion. *Am J Physiol* 1979; 237:F392-F397.
- xxxvi. Arant BS Jr. Effects of changing plasma volume on sodium excretion by the neonatal kidney. *Pediatr Res* 1978; 12:538-542.
- xxxvii. Merlet-Benichou C, de Rouffignac C. Renal clearance studies in fetal and young guinea pigs: Effect of salt loading. *Am J Physiol* 1977; 232:F178-F184.
- xxxviii. Schoeneman MJ, Spitzer A. The effect of intravascular volume expansion on proximal tubular reabsorption during development. *Proc Soc Exper Biol Med* 1980; 165:319-322.

****Bibliografía****

- xxxix. Kleinman LI. Renal sodium reabsorption during saline loading and distal blockade in newborn dogs. *Am J Physiol* 1975; 228:1403-1409.
- xl. Buckalew VM Jr, Walker BR, Puschett JB, Goldberg M. Effects of increased sodium delivery on distal tubular sodium reabsorption with and without volume expansion in man. *J Clin Invest* 1970; 49:2336-2344.
- xli. Danovitch GM, Bricker NS. Influence of volume expansion on NaCl reabsorption in the diluting segments of the nephron: A study using clearance methods. *Kidney Int* 1976; 10:229-238.
- xlii. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castillo G. Renal handling of sodium in premature and full-term neonates: A study using clearance methods during water diuresis. *Pediatr Res* 1983; 17:1013-1016.
- xliii. Arant BS Jr. Distal tubular sodium handling in human neonates. En Boda D, Turi S (eds). *Contributions to Nephrology*. Basel, Karger, 1988.
- xliv. Kurtzman NA. Regulation of renal bicarbonate reabsorption by extracellular volume. *J Clin Invest* 1970; 49:586-595.
- xlv. Arant BS Jr. Early neonatal hypocalcemia. En Strauss J (ed). *Homeostasis, nephrotoxicity, and renal anomalies in the newborn*. Boston, Martinus Nijhoff, 1986.
- xlvi. Massry SG, Coburn JW, Kleeman CR. The influence of extracellular volume expansion on renal phosphate reabsorption in the dog. *J Clin Invest* 1969; 48:1237-1241.
- xlvii. Kurtzman NA, White MG, Rogers PW, Flynn JJ III. Relationship of sodium reabsorption and glomerular filtration rate to renal glucose reabsorption. *J Clin Invest* 1972; 51:127-133.
- xlviii. Stapleton FB, Arant BS Jr. Ontogeny of renal uric acid excretion in the mongrel puppy. *Pediatr Res* 1981; 15:1513-1518.
- xlix. Stapleton FB, Nash D, Arant BS Jr. The role of extracellular fluid volume upon renal clearance of uric acid in puppies. *Pediatr Res* 1982; 16:378A.
- l. Hall PW, Chung-Park M, Vacca CV, London M, Crowley AQ. The renal handling of β_2 -microglobulin in the dog. *Kidney Int* 1982; 22:156-161.

****Bibliografía****

- li. Ubetagoyena M, Vallo A, Rodriguez Soriano J. Manejo tubular renal de potasio en el recién nacido pretérmino y a término. *Nefrología* 1990; 10:110A.
- lii. Gruskay J, Costarino AT, Polin RA, Baumgart S. Nonoliguric hyperkalemia in the premature infant weighting less than 1000 grams. *J Pediatr* 1988; 113:381-386.
- liii. Brion LP, Schwartz GJ, Campbell D, Fleischman AR. Early hyperkalemia in very low birthweight infants in the absence of oliguria. *Arch Dis Child* 1989; 64:270-272.
- liv. Lorenz JM, Kleinman LI. Nonoliguric hyperkalemia in preterm neonates. *J Pediatr* 1989; 114:507-512.
- lv. Rösli A, Fanconi A. Neonatal Hypocalcemia. "Early type" in low birth weight newborns. *Helv Paediat Acta* 1973; 28:443-457.
- lvi. Brown DR, Tsang RC, Chen I-W. Oral calcium supplementation in premature and asphyxiated neonates. Preliminary report. *J Pediatr* 1976; 89:973-977.
- lvii. Chan GM, Tsang RC, Chen I-W, DeLuca HF, Steichen JJ. The effect of 1,25(OH)₂ vitamin D supplementation in premature infants. *J Pediatr* 1978; 93:91-96.
- lviii. Salle B, David L, Glorieux FH y cols. Early oral administration of vitamin D and its metabolites in premature neonates. Effect on mineral homeostasis. *Pediatr Res* 1982; 16:75-80.
- lix. Tsang RC, Light IJ, Sutherland JM, Kleinman LI. Possible pathogenetic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity. The role of gestation, hyperphosphatemia, hypomagnesemia, urinary calcium loss, and parathormone responsiveness. *J Pediatr* 1973; 82:423-429.
- lx. Tsang RC, Chen I-W, Friedman MA, Chen I. Neonatal parathyroid function: Role of gestational age and postnatal age. *J Pediatr* 1973; 83:728-738.
- lxi. Tsang RC, Oh W. Neonatal hypocalcemia in low birth weight infants. *Pediatrics* 1970; 45:773-779.
- lxii. Nervez CT, Shott RJ, Bergstrom WH, Williams ML. Prophylaxis against hypocalcemia in low-birth-weight infants requiring bicarbonate infusion. *J Pediatr* 1975; 87:439-442.
- lxiii. Brown DR, Steranka BH. Renal cation excretion in the hypocalcemic premature human neonate. *Pediatr Res* 1981;

****Bibliografía****

- 15:1100-1106.
- lxiv. Goldsmith MA, Bathia SS, Kanto WP Jr, Kutner MH, Rudman D. Gluconate calcium therapy and neonatal hypercalciuria. *Am J Dis Child* 1981; 135:358-543.
- lxv. Moya M, Doménech E. Role of calcium-phosphate ratio of milk formulae on calcium balance in low birth weight infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1982; 16:675-681.
- lxvi. Dodd K, Rapoport S. Hypocalcemia in the neonatal period. *Am J Dis Child* 1973; 126:728-733.
- lxvii. Arant BS Jr. Renal handling of calcium and phosphorus in normal human neonates. *Semin Nephrol* 1983; 3:94-100.
- lxviii. Stapleton FB, Roy S III, Noe HN, Jerkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310:1345-1348.
- lxix. Bourdeau JE, Buss SL, Vurek GG. Inhibition of calcium absorption in the cortical thick ascending limb of Henle's loop by furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221:815-822.
- lxx. Hufnagle K, Penn D, Williams P. Renal calcifications: A complication of long-term high-dose furosemide. *J Pediatr* 1978; 93:314A.
- lxxi. Wills MR, Gills JR, Bartter FC. The interrelationship of calcium and sodium excretion. *Clin Sci* 1969; 37:621-630.
- lxxii. Rouse D, Ng RCK, Suki WN. Calcium transport in the pars recta and thin descending limb of Henle of the rabbit, perfused in vitro. *J Clin Invest* 1980; 65:37-42.
- lxxiii. Lassiter WE, Gottschalk CV, Mylle M. Micropuncture study of renal tubular reabsorption of calcium in normal rodents. *Am J Physiol* 1963; 204:771-777.
- lxxiv. Massry SG, Coburn JW, Chapman LW, Kleeman CR. The acute effect of adrenal steroids on the interrelationship between the renal excretion of sodium, calcium and magnesium. *J Lab Clin Med* 1967; 70:563-570.
- lxxv. Beitins IZ, Bayard F, Levitsky L, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. Plasma aldosterone concentration at delivery and during the newborn period. *J Clin Invest* 1972; 51:386-394.
- lxxvi. Spitzer A. The role of the kidney in sodium homeostasis during maturation. *Kidney Int* 1982; 21:539-545.

****Bibliografía****

- lxxvii. McCrory WW, Forman CV, McNamara H, y cols. Renal excretion of inorganic phosphate in newborn infants. *J Clin Invest* 1952; 31:357-365.
- lxxviii. Moore ES, Moers CS, Oscampo M. Urine phosphate excretion in fetal lambs. *Int J Pediatr Nephrol* 1983; 4:279-282.
- lxxix. Mulroney SE, Lumpkin MD, Haramati A. Antagonist to growth hormone releasing factor inhibits growth and renal phosphate reabsorption in immature rats. *Kidney Int* 1988; 33:344A.
- lxxx. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: Changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics* 1961; 28:169-181.
- lxxxii. Stapleton FB, Jones DP, Green RS. Acute renal failure in neonates: Incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1987; 1:314-320.
- lxxxiii. García Nieto V, Hernández Marrero D, De León García J, Torres Ramírez A, García Medina A, Hernández García S. Oliguria neonatal asociada a hiperuricemia. *An Esp Pediatr* 1988; 29:37-40.
- lxxxiiii. Kerpel-Fronius E, Heim T, Sulyok E. The development of the renal acidifying processes and their relation to acidosis in low-birth-weight infants. *Biol Neonate* 1970; 15:156-168.
- lxxxv. Sulyok E, Heim T. Assessment of maximal urinary acidification in premature infants. *Biol Neonate* 1971; 19:200-210.
- lxxxvi. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM Jr, Spitzer A. Late metabolic acidosis: A reassessment of the definition. *J Pediatr* 1979; 95:102-107.
- lxxxvii. Torrado A, Guignard JP, Prod'hom LS, Gautier E. Hypoxaemia and renal function in newborns with respiratory distress syndrome (RDS). *Helv Paediat Acta* 1974; 29:399-405.
- lxxxviii. Svenningsen NW, Lindquist B. Incidence of metabolic acidosis in term, preterm and small-for-gestational age infants in relation to dietary protein intake. *Acta Paediat Scand* 1973; 62:1-10.
- lxxxix. Arant BS Jr. Glomerulo-tubular balance following saline loading in the developing canine kidney. *Am J Physiol* 1978; 235:F417-F424.

****Bibliografía****

- lxxxix. Tudvad F. Sugar reabsorption in prematures and full-term babies. *Scand J Clin Lab Invest* 1949; 1:281-285.
- xc. Brodehl J, Franken A, Gellisen K. Maximal tubular reabsorption of glucose in infants and children. *Acta Paediat Scand* 1972; 61:413-420.
- xc. Leake RD, Weitzman RE, Effros RM, y cols. Maternal fetal hormonal homeostasis: fetal posterior pituitary autonomy. *Pediatr Res* 1979; 13:841-844.
- xcii. Rees L, Brook CGD, Shaw JCL, Forsling ML. Hyponatremia in the first week of life in preterm infants. Part I. Arginine vasopressin secretion *Arch Dis Child* 1984; 59:414-422.
- xciii. Rees L, Forsling ML, Brook CGD. Vasopressin concentrations in the neonatal period. *Clin Endocrinol* 1980; 12:357-362.
- xciv. Schlondorff D, Weber H, Trizna W, Fine LG. Vasopressin responsiveness of renal adenylate cyclase in newborn rats and rabbits. *Am J Physiol* 1978; 234:F16-F21.
- xcv. Joppich R, Scherer B, Weber PC. Renal prostaglandins: relationship to the development of blood pressure and concentrating capacity in pre-term and full term healthy infants. *Eur J Pediatr* 1979; 132:253-259.
- xcvi. Stanier MW. Development of intra-renal solute gradients in foetal and post-natal life. *Pflüfers Arch* 1972; 336:263-270.
- xcvii. Guignard JP, Borel B, Gouyon JB. Función renal y equilibrio hidroelectrolítico en el recién nacido. *Nefrologia* 1988; 8:202-211.
- xcviii. Svenningsen NW, Aronson AS. Postnatal development of renal concentration capacity as estimated by DDAVP-test in normal and asphyxiated neonates. *Biol Neonate* 1974; 25:230-241.
- xcix. Arant BS Jr, Stapleton FB, Engle WD, y cols. Urinary prostaglandin excretion rates and renal function in human infants at birth. *Pediatr Res* 1982; 16:317A.
- c. Sherman RL, Drayer DE, Leyland-Jones BR, Reidenberg MM. Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1183-1185
- ci. Schardijn GHC, Statius Van Eps LW, Pauw W, Hoefnagel C, Nooyen WJ. Comparison of reliability of tests to distinguish upper from lower urinary tract infection. *Br*

****Bibliografía****

- Med J 1984; 289:284-287.
- cii.Kunin CM, Chesney RW, Craig WA, England AC, DeAngelis C. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: studies of N-acetyl- β -glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978; 62:751-760.
- ciii.Burghard R, Leititis J, Brandis M. Studies on fetal renal function: microproteins in amniotic fluid and fetal urine compared. *Pediatr Nephrol* 1987; 1:C87A.
- civ.Ring E, Hofmann H, Erwa W, Riccabona M, Zobel G, Häusler M. Amniotic fluid N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity and renal abnormalities. *Arch Dis Child* 1991; 66:1147-1149.
- cv.Saigal S, Szatmari P, Rosebaum P, Campbell D, King S. Cognitive abilities and school performance of extremely low birth weight children and matched term control children at age 8 years: A regional study. *J Pediatr* 1991; 118,5: 751-760.
- cvi.Thompson CM, Buccimazza SS, Webster J, Malan AF, Molteno CD. Infants of Less Than 1250 grams birth Weight at Groote Schuur Hospital: Outcome at 1 and 2 years of age. *Pediatrics* 1993; 91,5:961-968.
- cvii.Chan KN, Noble-Jamieson CM, Elliman A, Bryan EM, Sylverman M. Función pulmonar en niños con bajo peso al nacer. *Arch Dis Child* 1989;64:1284-1293.
- cviii.Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276:357-362.
- cix.Gunn TR, FRCP (C), Easdown J, BSc, Outerbridge EW, Aranda JV. Risk Factors in Retrolental Fibroplasia. *Pediatrics* 1980; 65:1096-1100.
- cx.Asthon N, Word B, Sergel G. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol* 1954; 38:397-404.
- cxii.Hack M, Weissman B, Breslau N, Klein N, Borawski-Clark E, Fanaroff AA. Health of very low birth weight children during their first eight years. *J Pediatr* 1993; 122: 887-892.
- cxiii.Guignard JP. The immature stressed kidney. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:C93A.

****Bibliografía****

- cxiii. Furzan JA, Gabriele G, Wheeler JM y cols. Regional blood flows in newborn lambs during endotracheal continuous airway pressure and continuous negative pressure breathing. *Pediatr Res* 1981; 15:874-882.
- cxiv. Svenningsen NW, Andreasson B, Lindroth M. Diuresis and urine concentration during CPAP in newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:727-732
- cxv. Tulassay T, Machay T, Kiszal J, Varga J. Effects of continuous positive airway pressure on renal function in prematures. *Biol Neonate* 1983; 43: 152-157.
- cxvi. Shaffer SG, Bradt SK, Hall RT. Postnatal changes in total body water and extracellular volume in the preterm infant with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1986; 109:509-514.
- cxvii. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Diuresis and pulmonary function in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983; 103:618-623.
- cxviii. Friedman Z, Demers LM, Marks KH, Uhrmann S, Maisels J. Urinary excretion of prostaglandin E following the administration of furosemide and indomethacin to sick low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1978; 93:512-515
- cxix. Marks KH, Berman W Jr, Friedman Z, Whitman V, Lee C, Maisels J. Furosemide in hyaline membrane disease. *Pediatrics* 1978; 62:785-788.
- cxx. Cassin S. Effect of indomethacin on fetal lung liquid formation. *Can J Physiol Pharm* 1984; 62:157-162.
- cxxi. Engle WD, Arant BS Jr, Wiriyathian S, Rosenfeld CR. Diuresis and respiratory distress syndrome: Physiologic mechanisms and therapeutic implications. *J Pediatr* 1983; 102:912-917.
- cxxii. McCracken GH Jr, Jones LG. Gentamicin in the neonatal period. *Am J Dis Child* 1970; 120:524-531.
- cxxiii. Cowan RH, Jukkola AF, Arant BS Jr. Pathophysiologic evidence of gentamicin nephrotoxicity in neonatal puppies. *Pediatr Res* 1980; 14:1204-1211.
- cxxiv. Szeffler SJ, Wynn RJ, Clarke DF, Buckwald S, Shen D, Schentag JJ. Relationship of gentamicin serum concentrations to gestational age in preterm and term neonates. *J Pediatr* 1980; 97: 312-315.

****Bibliografía****

- cxxv. Koren G, James A. Vancomycin dosing in preterm infants: Prospective verification of new recommendations. *J Pediatr* 1987; 110:797-798.
- cxxvi. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacological closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976; 295: 526-529
- cxxvii. Leffler CW, Busija DW, Beasley DG. Effect of therapeutic dose of indomethacin on the cerebral circulation of newborn pigs. *Pediatr Res* 1987; 21:188-196.
- cxxviii. Leffler CW, Tyler TL, Cassin S. Effect of indomethacin on pulmonary vascular response to ventilation of fetal goats. *Am J Physiol* 1978; 234:H346-H350.
- cxxix. Yeh TF, Wilks A, Singh J, Bekterur M, Lilien L, Pildes RS. Furosemide prevents the side effects of indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982; 101: 433-437.
- cxix. Trompeter RS, Chantler C, Haycock GB. Tolazoline and acute renal failure in the newborn. *Lancet* 1981; 1:1219-1222.
- cxixi. Felder RA, Pelayo JC, Calcagno PL. Alpha-adrenoreceptors in the developing kidney. *Pediatr Res* 1983; 17:177-186.
- cxixii. Felder RA, Schoelkopf L, Sporn DP. Renal beta adrenergic receptors in the maturing canine. *Pediatr Res* 1982; 16:321A
- cxixiii. Driscoll D, Gillete P, Lewis R. Comparative hemodynamics effects of isoproterenol, dopamine, and dobutamine in the newborn dog. *Pediatr Res* 1979; 1006-1013.
- cxixiv. Buckley NM, Brazeau P, Frasier ID. Cardiovascular effects of dopamine in developing swine. *Biol Neonate* 1983; 43:50-60.
- cxixv. Feltes TF, Hansen TN, Martin CG. The effects of dopamine infusion on regional blood flow in newborn lambs. *Pediatr Res* 1987; 21:131-137.
- cxixvi. Haluska PV, Reives HD, Barrow SE. Elevated plasma 6-keto-prostaglandin Fla in patients in septic shock. *Crit Care Med* 1985; 13:451-455.
- cxixvii. Henrich WL, Hamasaki Y, Said SI, Campbell WB, Cronin RE. Dissociation of systemic and renal effects in endotoxemia. Prostaglandin inhibition uncovers an important role of renal nerves. *J Clin Invest* 1982; 69:691-699

****Bibliografía****

- cxxxviii. Leffler CW, Hessler JR. Pulmonary and systemic vascular effects of exogenous prostaglandin I₂ in fetal lambs. *Eur J Pharmacol* 1979; 54:37-44.
- cxxxix. Bolger PM, Eisner GM, Ramwell PW, Slotkoff LM. Renal actions of prostacyclin. *Nature* 1978; 271:467-469.
- cxli. Runkle B, Goldberg RN, Streitfeld MM y cols. Cardiovascular changes in group B streptococcal sepsis in the piglet: response to indomethacin and relationship to prostacyclin and thromboxane A₂. *Pediatr Res* 1984; 18:874-883.
- cxlii. Leslie GI, Philips JB III, Work J. The effect of assisted ventilation on creatinine clearance and hormonal control of electrolyte balance in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1986; 20:447-455.
- cxliii. Norman ME, Asadi FK. A prospective study of acute renal failure in the newborn infant. *Pediatrics* 1979; 63:475-479.
- cxliiii. Anand SK, Northway JD, Crussi FG. Acute renal failure in newborn infants. *J Pediatr* 1978; 95:985-988.
- cxliv. Dauber IM, Krauss AN, Symchych PS, Auld PAM. Renal failure following perinatal anoxia. *J Pediatr* 1976; 88:851-855
- cxlv. Simon J, Mendizabal S, Zamora I, Escrivá F. Función renal a largo plazo en la insuficiencia renal aguda del recién nacido. *An. Esp. Pediatr*, 1979; 12:667-680
- cxlvi. Stark H, Geiger R. Renal tubular dysfunction following vascular accidents of kidneys in the newborn period. *J Pediatr* 1973; 83:933-940.
- cxlvii. Reid CJD, Dalton RN, Haycock GB. Long term follow-up of acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:C13A.
- cxlviii. Cacciarelli AA, Young N, Levine AJ. Gray-scale ultrasonic demonstration of nephrocalcinosis. *Radiology* 1978; 128:459-460
- cxlix. Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, Cacciarelli A, Williams P. Renal calcifications: a complication of long term furosemide therapy in preterm infants. *Pediatrics* 1982; 70:360-363.
- cl. Venkataraman PS, Han BK, Tsang RC, Daugherty CC. Secondary hyperparathyroidism and bone disease in infants receiving long-term furosemide therapy. *Am J Dis Child* 1983; 137:1157-1161.

****Bibliografía****

- cli. Woolfield N, Haslam R, Le Quesne G, Chambers H M, Hogg R, Jureidini K. Ultrasound diagnosis of nephrocalcinosis in preterm infants. *Arch Dis Child* 1988; 63:86-88
- clii. Short A, Cooke RWI. The incidence of renal calcification in preterm infants. *Arch Dis Child* 1991; 66:412-417
- cliii. Jacinto JS, Modanlou HD, Crade M, Strauss AA, Bosu SK. Renal calcification incidence in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1988; 81:31-35.
- cliv. Adams ND, Rowe JC, Liu RX, Sawhney R, Lazar AM, Horak E, Hopfer SD, Condren TB. Premature infants treated with furosemide have increased urinary calcium and unchanged urinary citrate excretion compared to controls. En Walker VR, Sutton RAL, Cameron ECB, Pak CYC, Robertson WG, (eds). *Urolithiasis*. New York, Plenum Press, 1989; 379-382.
- clv. Glasier CM, Stoddard RA, Ackerman NB Jr, McCurdy FA, Null DM Jr, deLemos RA. Nephrolithiasis in infants: association with chronic furosemide therapy. *Am J Roentgenol* 1983; 140:107-108
- clvi. Pearse DM, Kaude JV, Williams JL, Bush D, Wright PG. Sonographic diagnosis of furosemide induced nephrocalcinosis in newborn infants. *J Ultrasound Med* 1984; 3:553-556.
- clvii. Gilsanz V, Fernal W, Reid BS, Stanley P, Ramos A. Nephrolithiasis in premature infants. *Radiology* 1985; 154:107-110.
- clviii. Myracle MR, McGahan JP, Goetzman BW, Adelman RD. Ultrasound diagnosis of renal calcification in infants on chronic furosemide therapy. *J Clin Ultrasound* 1986; 14:281-287.
- clix. Robinson CM, Cox MA. The incidence of renal calcifications in low birth weight infants on Lasix for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1986, 20:359A.
- clx. Kenney IJ, Aiken CG, Lenney W. Furosemide-induced nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Pediatr Radiol* 1988; 18:323-325
- clxi. Short A, Shaw NJ, Weindling AM. Nephrocalcinosis and phosphate supplementation in a preterm infant. *Acta Paediat Scand* 1990; 79:968-969.
- clxii. Ezzedein F, Adelman RD, Ahlfors CE. Renal calcification in preterm infants: " pathophysiology and long-term sequelae".

****Bibliografía****

- J Pediatr 1988; 113:532-539.
- clxiii.Vadas-Scharf N, Mogilner BM, Zurkowsky L. Nephrolithiasis among very low birth weight infants. Pediatr Nephrol 1992; 6:C115A.
- clxiv.Downing GJ, Egelhoff JC, Daily DK, Thomas MK, Alon U. Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. J Pediatr 1992; 120:599-604.
- clxv.Aperia A, Broberger O, Elinder G, Herin P, Zetterström R. Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants. Acta Paediatr Scand 1981; 70:183-187.
- clxvi.Arant B. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. J Pediatr 1978;92: 705-712.
- clxvii.Alward CT, Hook JB, Helmrath TA, Bailie MD. Effects of asphyxia on renal function in the newborn piglet. Pediat Res 1978; 12:225-228.
- clxviii.Heijden AJ, Guignard JP. Effect of hypercapnic acidosis on renal function in the newborn rabbit. Pediat Res 1986; 20:798-801.
- clxix.Vanpée M, Blennow M, Linné T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. J Pediatr 1992; 121:784-8.
- clxx.Gabbay KH. Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. En Avery ME y Taeusch HW (eds) Enfermedades del recién nacido (ed. esp). Madrid, Interamericana 1986; 534-540.
- clxxi.Epstein MF. Reanimación. En Avery ME y Taeusch HW (eds) Enfermedades del recién nacido (ed. esp). Madrid, Interamericana 1986; 106-114.
- clxxii.Grupe WE. Insuficiencia renal aguda. En Avery ME, Taeusch HW (eds). Enfermedades del recién nacido (ed. esp).Madrid, Interamericana 1986; 474-477.
- clxxiii.García Nieto V, Melchor Pérez E, Pérez González E, Melián Santana JS, Souto Martínez I. Utilidad de los índices urinarios en el diagnóstico del déficit de fósforo en el curso de la alimentación parenteral en el prematuro. An Esp Pediatr 1983; 19,(supl 19):225-226.
- clxxiv.Lubchenko LO, Hansman C, Boyd E. Crecimiento intrauterino

****Bibliografía****

- en longitud y circunferencia cefálica, estimado en recién nacidos vivos con edades gestacionales de 26 a 42 semanas. *Pediatrics* 1966; 37:403-409.
- clxxv.Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:259-266.
- clxxvi.García Nieto V; Muros M; León C; Duque J; Oliva C; Duque R; Ortigosa L. Estudio de la eliminación urinaria de N-acetil-glucosaminidasa y β_2 -microglobulina en la infancia. Trastorno de su excreción en la diabetes mellitus y en patología renal. *Nefrología* 1990; 10:393-399.
- clxxvii.Mengoli C; Lechi A; Arosio E. Contribution of four markers of tubular proteinuria in detecting upper urinary tract infections. A multivariate analysis. *Nephron* 1982; 32:234-238.
- clxxviii.Richardson RMA; Halperin ML. The urine pH: a potentially misleading diagnostic test in patients with hyperchloremic metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 1987; 10:140-143.
- clxxix.Halperin ML, Goldstein MB, Richardson RMA, Stinebaugh BJ. Distal renal tubular acidosis syndromes: A pathophysiological approach. *Am J Nephrol* 1985; 5:1-8.
- clxxx.Halperin ML, Richardson RMA, Bear RA, Magner PO, Kamel K, Ethier J. Urine ammonium: The key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *Nephron* 1980; 50:1-4.
- clxxxii.Royer P, Lestradet H, Nordmann R, Mathieu H, Rodriguez-Soriano J. Etudes sur quatre cas d'acidose tubulaire chronique idiopathique avec hypocitraturie. *Ann Ped* 1962; 38:808-829.
- clxxxiii.Battle D, Grupp M, Gaviria M, Kurtzman NA. Distal renal tubular acidosis with intact capacity to lower urinary pH. *Am J Med* 1982; 72:751-758.
- clxxxiiii.Strife CF, Clardy CW, Varade WS, Prada AL, Waldo FB. Urine-to blood carbon dioxide tension gradient and maximal depression of urinary pH to distinguish rate-dependent from classic distal renal tubular acidosis in children. *J Pediatr* 1993; 122:60-65.
- clxxxiv.Carlisle EJF, Donnelly SM, Halperin ML. Renal tubular acidosis (RTA): Recognize the Ammonium defect and pH or get the urine pH. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:242-248.

****Bibliografía****

- clxxxv. Crawford MA, Milne MD, Scribner BH. The effects of changes in acid-base balance on urinary citrate in the rat. *J Physiol* 1959; 149:413-423.
- clxxxvi. Hamm LL. Renal handling of citrate. *Kidney Int* 1990; 38:728-735.
- clxxxvii. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: Further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966; 45:1068-1614.
- clxxxviii. Walker RM, Linkswiler HM. Calcium retention in the adult human male as affected by protein intake. *J Nutr* 1972; 102:1297-1302.
- clxxxix. Licata AA, Bou E, Bartter FC, Cox J. Effects of dietary protein on urinary calcium in normal subjects and in patients with nephrolithiasis. *Metabolism* 1979; 28:895-900.
- cxc. Wachman A, Bernstein DS. Diet and osteoporosis. *Lancet* 1968; 1:958-959.
- cxci. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity. *Am J Physiol* 1992; 262: 442-448.
- cxcii. Kunin CM; Chesney RW; Criag WA, England AC; De Anglies. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: studies of N-acetyl- β -glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. *Pediatrics* 1978; 62:751-760.
- cxci. Dance N, Price RG, Cattell WR. The excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase by patients with renal disease. *Clin Chim Acta* 1970; 27:87-92.
- cxciv. Stapleton FB, Chesney RW, Behrmann AT, Miller LA. Increased urinary excretion of renal N-acetyl-glucosaminidase in hypercalciuria. *Am J Dis Child* 1985; 139:950-952
- cxcv. Baggio B, Gambaro G, Ossi E, Favaro S, Borsatti A: increased urinary excretion of renal enzymes in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1982; 129:1161-1162.
- cxcvi. Clemenzia G, Laterza G, Cottone G, Scibinetti F, Russo G, y cols. Urinary NAG activity and diabetic microangiopathy. *Minerva Med* 1987; 78:1453-1455.

****Bibliografía****

- cxcvii. Bordier P, Ryckewaert A, Guéris J, Rasmussen H. On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* 1977; 63:398-409.
- cxcviii. Tieder M, Stark H, Shainkin-Kerstenbaum R. Pathophysiologic studies in idiopathic hypercalciuria presenting in childhood. *Int J Pediatr Nephrol* 1983; 4:197-200.
- cxcix. Pack CYC, Britton F, Peterson R, Waed D, Northcutt C, Breslau NA, McGuire J, Sakhaee K, Bush S, Nicar M, Norman DA, Peters P. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. *Am J Med* 1980; 69:19-30.
- cc. Shen FH, Ivey JL, Sherrard DJ, Nielsen RL, Haussler MR, Baylink DJ. Further evidence supporting the phosphate leak hypothesis of idiopathic hypercalciuria. *Adv Exp Med Biol* 1978; 103:217-223.
- cci. Sutton RA, Watson L. Urinary excretion of calcium and magnesium in primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1969; i:1000-1003.
- ccii. Martínez ME, Salinas M, Miguel JL, Herrero E, Gómez P, García J, Sánchez-Sicilia L, Montero A. Magnesium excretion in idiopathic hypercalciuria. *Nephron* 1985; 40:446-450.
- cciii. Hernández R, Núñez F, Fons J, Peris A, Brines J. Idiopathic hypercalciuria: effects of calcium load test on magnesuria. *Child Nephrol Urol* 1988-89; 9:72-76.
- cciv. Lau YK, Wasserstein AG, Westby GR, Bosanac P, Grabie M, Mitnick P, Slatopolsky E, Golfarb S, Agus ZS. Proximal tubular defects in idiopathic hypercalciuria. Resistance to phosphate administration. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 7:237-250.
- ccv. Colussi G, Surian M, De Ferrari ME, Pontoriero G, Rombola G, Brando B, Malberti F, Cosci P, Aroldi A, Castelnovo C. Relationship between sodium intake, proximal tubular function and calcium excretion in normal subjects and in idiopathic hypercalciuria. *Proc Eur Dial Trasplant Assoc* 1983; 20:455-459.
- ccvi. Gill JR, Bartter FC. On the impairment of renal concentration ability in prolonged hypercalciuria and hypercalciuria in man. *J Clin Invest* 1961; 40:716-722.
- ccvii. Rowe JC, Wood DH, Rowe DW, Raisz LG. Nutritional hypophosphatemic rickets in a premature infant fed breast milk. *N Engl J Med* 1979; 300:293-296.

****Bibliografía****

- ccviii. Rowe J, Rowe D, Horak E, Spackman T, Saltzman R, Robinson S, Philipps A, Raye J. Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk: Evidence for inadequate dietary phosphorus. *J Pediatr* 1984; 104:112.
- ccix. Koo WWK, Antony G, Stevens LHS. Continuous nasogastric phosphorus infusion in hypophosphatemic rickets of prematurity. *Am J Dis Child* 1984; 138:172-175.
- ccx. Miller RR, Menke JA, Mentser MI. Hypercalcemia associated with phosphate depletion in the neonate. *J Pediatr* 1984; 105:814-816.
- ccxi. Shenai JP, Jhaveri BM, Reynolds J et al. Nutritional balance studies in very low-birth-weight infants: role of siy formula. *Pediatrics* 1981; 67:631-634.
- ccxii. Laing IA, Glass EJ, Hendry GMA et al. Rickets of prematurity: calcium and phosphorus supplementation. *J Pediatr* 1985; 106:265-267.
- ccxiii. Dominguez JH, Gray RW, Lemann J. Dietary PO_4 deprivation in women and men: Effects on mineral and acid balances, parathyroid hormone and metabolism of 25-OH-Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43:1056-1068.
- ccxiv. Bingham PJ, Raisz LG. Bone growth in organ culture. Effects of phosphate and other nutrients on bone and cartilage. *Calcif Tissue Res* 1974; 14:31-36.
- ccxv. Raisz LG, Trummel DL, Holick MF et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol: A potent stimulator of bone resorption in tissue culture. *Science* 1972; 175:768-772.
- ccxvi. Emmett M, Goldfarb S, Agus ZS, Narins RG. The pathophysiology of acid-base changes in chronically phosphate-depleted rats. Bone-kidney interactions. *J Clin Invest* 1977; 59:291-298.
- ccxvii. Gold LW, Massry SG, Arief AI, Coburn JW. Renal bicarbonate wasting during phosphate depletion. A possible cause of altered acid-base homeostasis in hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1973; 52:2556-2562.
- ccxviii. Arruda JAL, Julka NK, Rubinstein H, Sabatini S, Kurtzman NA. Distal acidification defect induced by Phosphate deprivation. *Metabolism* 1980; 29:826-836.
- ccxix. García Nieto V, Higuera LM, Gómez Sirvent J, Muros M. Amoniogénesis y déficit de fosfato en el periodo neonatal. *Nefrología* 1990; 10:213-214.

****Bibliografía****

- ccxx.Goldfarb S, Westby GR, Goldberg M, Agus ZS. Renal Tubular effects of chronic phosphate depletion. *J Clin Invest* 1977; 59:770-779.
- ccxxi.Lau K, Agus ZS, Goldberg M, Goldfarb S. Renal Tubular sites of altered calcium transport in phosphate-depleted rats. *J Clin Invest* 1979; 64:1681-1687.
- ccxxii.Kreusser WJ, Kurokawa K, Aznar E, Sachtjen E, Massry SG. *J Clin Invest* 1978; 61:573-581.
- ccxxiii.Rowe JC, Carey DE. Síndrome de deficiencia de fósforo en niños con muy bajo peso al nacer. *Clin Ped N Am (Ed esp)* 1987; 4:1068-1090.
- ccxxiv.Wilson PD; Schrier RW. Nephron segment and calcium as determinants of anoxic cell death in renal cultures. *Kidney International* 1986; 29:1172-1179.
- ccxxv.Vinceneux Ph. Les hypophosphatémies. *Sem Hôp Paris* 1980; 56:696-706.
- ccxxvi.Brezis M. Local oxygen tension and renal tissue injury. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:C72.
- ccxxvii.Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249:F324-F337.
- ccxxviii.Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241:F85-F93.
- ccxxix.Azar S, Johnson MA, Hertel B, Tobian L. Single-nephron pressures, flows and resistances in hypertensive kidneys with nephrosclerosis. *Kidney Int* 1977; 12:28-40
- ccxxx.Feld LG, Van Liew JB, Galaske RG, Boylan JW. Selectivity of renal injury and proteinuria in the spontaneously hypertensive rat. *Kidney Int* 1977; 12:332-343.
- ccxxxii.Krensky AM; Reddish JM; Teele RL. Causes of increased renal echogenicity in pediatric patients. *Pediatrics* 1983; 72:840.
- ccxxxiii.Daniel SS, James LS. Abnormal renal function in the newborn infant. *J Pediatr* 1976; 88:856-858.
- ccxxxiiii.Wilson PD, Schrier RW. Nephron segment and calcium as determinants of anoxic cell death in renal cultures. *Kidney Int* 1986; 29:1172-1179.

****Bibliografía****

- ccxxxiv. Cheung JY, Bonventre JV, Malis CD, Leaf A. Calcium and ischemic injury. *N Engl J Med* 1986; vol 314, N°26: 1670-1676.
- ccxxxv. Svenningsen NW. Renal acid-base titration studies in infants with and without metabolic acidosis in the postneonatal period. *Pediatr Res* 1974; 8:659-665.
- ccxxxvi. Merlet-Bénichou C, Gilbert T, Muffat-Joly M, Lelièvre-Pégorier M, Leroy B. Intrauterine growth retardation leads to a permanent nephron deficit in the rat. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:175-180.
- ccxxxvii. Gilbert T, Lelièvre-Pégorier M, Merlet-Bénichou C. Long-term effects of mild oligonephronia induced in utero by gentamicin in the rat. *Pediatr Res* 1991; 30:450-456.
- ccxxxviii. Leroy B, Josset P, Morgan G, Costil J, Merlet-Bénichou C. Intrauterine growth retardation (IUGR) and nephron deficit: preliminary study in man. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:C21A.
- ccxxxix. Garrett PJ, Sandeman DD, Reza M, Rogerson ME, Bass PS, Duncan RC, Dathan JRE. Weight at birth and renal disease in adulthood. En: Libro de abstracts del XXX Congress de la EDTA 1993; p.103.
- ccxli. Woods. Renal vasodilation and protein feeding. *Kidney Int* 1993;44:659-675.
- ccxli. Walker RM, Brown RS, Stoff JS. Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int* 1981; 21:365-370.