

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado de Especialidades Médicas

“Lesión Renal Aguda en el Período Neonatal: revisión bibliográfica de la evidencia”

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité director del Posgrado en
Neonatología para optar al grado académico de Especialista en Neonatología

Dra. Nancy Chavarría Arana

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2024

AGRADECIMIENTOS

Podría agradecer a tanta gente que me acompañó en este proceso, dentro de ello pienso en el amor tan grande de Dios por mi vida, y eso me llena de infinita gratitud. Antes de iniciar la residencia le dije: “Señor yo cuido los tuyos y tú cuidas de los míos” y así fue a lo largo de más de dos años.

A mi familia quienes son todo para mí, volver a estudiar fue una decisión de familia, y como familia hoy concluimos. Ignacio, Tomás y Warner, mi zona segura, sé que muchas veces el camino se volvió empinado pero sus manos me sostuvieron y sacaron adelante. En tiempos de tristeza secaron mis lágrimas y me llenaron de alegría y paz, en los momentos que me sentía sola me recordaron que somos un equipo, cuando pensé que mis fuerzas no daban me recordaron que todo tiene un propósito.

No puedo dejar de agradecer a todo el equipo de Neonatos, quienes me permitieron ser parte de su familia, siempre estuvieron para acompañarme en mis ocurrencias o no dejarme hacerlas, con quienes bailé y reí hasta llorar. Para todos ustedes, mi total agradecimiento.

Mis amadas secretarias, las encargadas de recordarme que los triunfos se disfrutan y algunas veces sólo se sobrevive, pero dejarse vencer nunca es una opción.

Al servicio de Neonatología del Hospital San Juan de Dios, donde surgió todo este proceso, parte de mi corazón siempre estará ahí.

Mi infinito agradecimiento a mis tutores del posgrado del Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Evan y Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, quienes me cuidaron y acompañaron en este proceso, sé que muchas veces puse a prueba su paciencia, pero sus enseñanzas serán siempre atesoradas en mi corazón.

A Lilly la amiga que me dio el posgrado de pediatría hace más de 10 años. Que la vida nos permita seguir coleccionando momentos.

Al doctor Javier Álvarez quien, aún antes de ser pediatra, creyó en mí y que apoyó cada uno de mis proyectos; sé que ahora disfruta de su anhelada pensión, su trabajo por la población neonatal nunca cesará.

A la doctora Bolaños quien más que enseñarme de Neonatología me recordó que no podemos cuidar a los demás sino empezamos por aprender autocuidado.

Por último, aunque no lo lean este trabajo, no puedo cerrar este capítulo final de mi residencia sin agradecer a los médicos que cuidaron de mí y me enseñaron/obligaron la necesidad del autocuidado, gracias por su vocación y entrega.

Esta página es pequeña para todo lo que desearía escribir porque el don de la gratitud siempre ha sido y será la inspiración de mi trabajo, no sé si lo hago bien o mal, lo que puedo asegurar es que para mí es un privilegio hacerlo.

“Cuando hagan cualquier trabajo, háganlo de todo corazón, como si estuvieran trabajando para el Señor y no para los seres humanos”.

Colosenses 3:23

23 de abril de 2024

DEDICATORIA

Warner: mi amado esposo, ya son muchos años de ser el cómplice incondicional en mis locuras, quien me abraza, sostiene, no me deja tirar la toalla y siempre me impulsa a dar mi mejor versión, quien me escucha, me aconseja y no me juzga, contigo bailo bajo la lluvia y río sin motivo. Simplemente no imagino mi mundo sin ti, amor de mi vida.

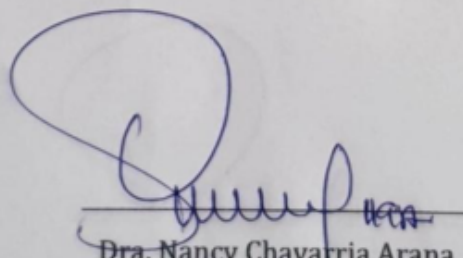
A mis 2 hijos: Ignacio y Tomás nuestra motor y inspiración diaria.

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la revisión bibliográfica "Lesión Renal Aguda en el Período Neonatal: revisión bibliográfica de la evidencia", sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Esta revisión fue debidamente aprobada por el Posgrado de Neonatología con sede en el Hospital Nacional de Niños.

Sin otro particular, se suscribe atentamente:



Dra. Nancy Chavarria Arana

Cédula: 503500264

Código Médico: 11987

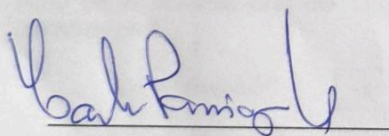
ACTA REVISIÓN DEL PROYECTO DE GRADUACIÓN

V

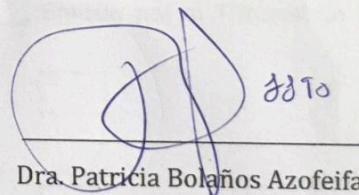
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACIÓN

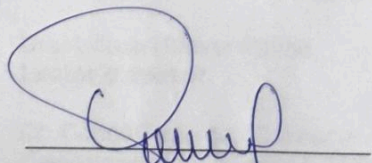
**Trabajo de Graduación aceptado por el Comité director del Postgrado en
Neonatología para optar por el grado académico de Especialista en Neonatología**



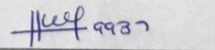
Dra. Carlos Paniagua Cascante
Jefe de Servicio Neonatología
Hospital Nacional de Niños
Coordinador Posgrado Neonatología



Dra. Patricia Bolaños Azofeifa
Médico Asistente
Hospital de las Mujeres
Tutor académico



Dra. Nancy Chavarría Arana
Residente de Neonatología
Hospital Nacional de Niños



Dra. Lilliam Hoover Palma
Médico Asistente
Hospital Nacional de Niños

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	I
DEDICATORIA	III
ACTA REVISIÓN DEL PROYECTO DE GRADUACIÓN	V
ÍNDICE DE TABLAS	VIII
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	IX
LISTA DE ABREVIATURAS	X
RESUMEN	XII
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Marco contextual	1
1. 2 Antecedentes	1
1.3 Problema	2
1. 4 Justificación.....	2
1.5 Objetivos.....	2
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Desarrollo renal: embriología y fisiología fetal	3
2.2 Fisiología del Balance Hidroelectrolítico en el Recién Nacido.....	4
2.3 Requerimientos	5
2.4 Generalidades de la Función Renal del Recién Nacido.....	6
2.4.1 Diuresis.....	6
2.5 Definición de lesión renal aguda.....	7
2.6 Epidemiología	8
2.7 Causas y Factores de Riesgo	9
2.7.1 Factores prenatales o maternos	10
2.7.2 Factores neonatales	10
2.8 Clasificación	15
2.8.1 Según fisiopatología.....	15
2.8.2 Según clasificaciones internacionales.....	18
2.9.1 Creatinina	22
2.9.2 Cistatina C.....	23
2.9.3 Otros biomarcadores.....	24
2.10 Diagnóstico	28
2.11 Farmacología y lesión renal aguda.....	31

2.11.1 Nefrotoxicidad por fármacos	31
2.11.2 Estrategias farmacológicas nefroprotectoras	34
2.12 Complicaciones clínicas y su manejo.....	36
2.12.1 Manejo hemodinámico.....	36
2.12.2 Fluidoterapia.....	36
2.12.3 Electrolitos	36
2.12.3 Equilibrio ácido base	37
2.12.4 Terapia diurética	37
2.12.5 Hipertensión arterial	38
2.13 Terapia de reemplazo renal	38
2.13.1 Diálisis peritoneal	38
2.13.2 Estrategia de diálisis adicionales.....	39
2.13.3 Trasplante renal.....	40
2.14 Complicaciones a largo plazo.....	40
2.14.1 Morbilidad y Mortalidad	40
2.14.2 Enfermedad renal crónica	40
2.14.3 Neurodesarrollo.....	41
2. 15 Prevención de la lesión renal aguda.....	41
CAPÍTULO III METODOLOGÍA	43
3.1 Diseño de la investigación	43
3.2 Criterios de selección.....	43
3.2.1 Criterios de Inclusión	43
3.2.2 Criterios de exclusión.....	43
3.3 Criterios de búsqueda.....	43
CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES.....	45
4.1 Conclusiones	45
4.2 Recomendaciones Finales.....	46
CAPÍTULO V. BIBLIOGRAFÍA	47
AUTORIZACIÓN PARA DIGITALIZACIÓN Y COMUNICACIÓN PÚBLICA DE TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN DEL SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Aporte de líquidos en el recién nacido según peso al nacer y edad cronológica según ESPGHAN en 2018 (I Fase).....	5
Tabla 2. Aporte de líquidos en el recién nacido según peso al nacer y edad cronológica según ESPGHAN en 2018 (II Fase)	6
Tabla 3. Factores de riesgo asociados LRA	9
Tabla 4. Causas de LRA en el período neonatal según sistemas involucrados.....	9
Tabla 5. Fármacos nefrotóxicos utilizados en UCIN con frecuencia	13
Tabla 6. Causas de lesión renal aguda en período neonatal.....	16
Tabla 7. Causas de la LRA intrínseca según sitio de lesión	17
Tabla 8. Clasificación RIFLE para la población pediátrica y neonatal.....	19
Tabla 9. Estadio KDIGO.....	20
Tabla 10. Clasificación de KDIGO modificado para LRA en Neonatos	20
Tabla 11. Biomarcadores de la Función Renal	21
Tabla 12. Valores β 2-microglobulina en orina según edad gestacional	24
Tabla 13. Cambios en la relación entre los valores urinarios de β 2-microglobulina y Cr según edad gestacional.....	24
Tabla 14. Índices diagnósticos en LRA	29

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Cambios en la concentración sérica de creatina y gasto urinario asociados a condiciones clínicas frecuentes en el RNP	12
Ilustración 2. Cambios en los niveles de nuevos biomarcadores con respecto a la Cr en fases iniciales del insulto renal.	21
Ilustración 3. Biomarcador específico de la nefrona durante LRA.....	27
Ilustración 4. Flujograma diagnóstico de la LRA.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

AEG: Adecuado para la edad gestacional
AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
BPN: Bajo peso al nacer
CEC: Circulación extracorpórea
D: Día
EBPN: Extremo bajo peso al nacer
ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea
EG: Edad gestacional
ERC: Enfermedad renal crónica
ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
(European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)
FG: Filtración glomerular
G: Gramos
HTA: Hipertensión arterial
HTAPP: Hipertensión arterial pulmonar persistente
IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de la Angiotensina
KDIGO: Enfermedad renal: mejora de los resultados globales (Kidney Diseases:
Improving Global Outcomes)
LRA: Lesión renal aguda
MBPN: Muy bajo peso al nacer
NIDDK: Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Digestivas y Renales
NIH: Instituto Nacional de Salud
PCA: Persistencia del conducto arterioso
PN: Peso al nacer
RIFLE: Riesgo, lesión, falla y estadio final de la enfermedad renal (Risk, Injury, Failure,
Loss of kidney function, and End-stage kidney disease)
RNP: Recién nacido pretérmino
RNT: Recién nacido término
SIBDI: Sistema de Bibliotecas, documentación e información
TFG: Tasa filtración glomerular

TP: Túbulo proximal

UCIN: Unidad(es) de cuidados intensivo neonatal(es)

Cr: Creatinina

RESUMEN

La lesión renal aguda (LRA) se define como una reducción súbita en la función renal que provoca acumulación de productos de desecho, alteración en el balance de líquidos y electrolitos, así como del estado ácido-base. Es una causa de morbilidad y mortalidad con alto subdiagnóstico, se estima una incidencia cercana al 20% en Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN).

Pese a los avances en la atención prenatal y posnatal en las UCIN persisten condiciones que aumentan el riesgo de tener lesión renal.

La combinación entre un riñón más vulnerable asociado a múltiples factores antenatales, perinatales y posnatales, incrementan la probabilidad de disfunción renal.

La Cr (Cr) es el marcador más utilizado para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG), sin embargo, se han desarrollado otros biomarcadores que podrían tener mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico temprano de la LRA.

Se estima que 1 menos 2/3 de los casos de LRA son de causa prerrenal. siendo menos frecuente la presentación de enfermedades renales primarias.

Los criterios para definir LRA han sido modificando en aras de crear y adoptar de forma temprana estrategias preventivas que reduzcan la morbilidad asociada, como se planteó en 2013 con la clasificación KDIGO Neonatal para LRA, misma que incluyó la asociación entre niveles de Cr, así como cambios en la diuresis.

La LRA modifica el curso clínico de otras patologías que se presentan de forma temprana en RN gravemente enfermos. Lo cual debe motivar a los médicos tratantes a efectuar diagnóstico temprano, con el fin de obtener mejores resultados y reducir la morbilidad.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco contextual

La LRA es una alteración súbita aguda en la función renal, lo que provoca el acúmulo de diferentes productos de desecho, además de alteraciones del balance hídrico, electrolítico y ácido base del cuerpo, este concepto pretende incluir la sospecha de la lesión más temprana y no que sólo los estadios tardíos en los que se presenta una disfunción evidente del órgano (1,2,3,4,5,6,7).

La incidencia difiere según las regiones, condiciones de las unidades neonatales, sospecha clínica activa, así como cribado (controles seriados de función renal por otras causas), se estima que a nivel global oscila entre el 20-40%, según las estadísticas de unidades de cuidado intensivo neonatal (8,9).

El riesgo de sufrir alteración en la función renal se modifica por múltiples factores de riesgo como la edad gestacional, asfixia perinatal, malformaciones mayores tanto cardíacas como renales, primera semana de vida (9,22).

La incidencia promedio de LRA en UCIN es 20% y puede aumentar según la coexistencia de patologías complejas asociadas (10,11).

El presente trabajo tiene como objetivo presentar de forma clara la evidencia científica disponible sobre las generalidades, medidas preventivas y manejo y de esta patología.

1.2 Antecedentes

En el 2013 se realizó el taller multidisciplinario del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDKY por sus siglas en inglés), el cual se planteó la obligación de establecer planes que permitan proteger y mejorar la morbilidad y sobrevida de los neonatos con LRA (7,12).

Para el 2025 la sociedad de Nefrología planteó como meta que no se den muertes asociadas a la LRA, basado en estrategias de prevención (13).

1.3 Problema

¿Cuál es la evidencia científica disponible sobre LRA en el período neonatal que describa sus características (definición, causas, manejo, prevención)?

1.4 Justificación

La LRA es una entidad frecuente pero altamente subdiagnosticada en las unidades de cuidado intensivo neonatal, debido a que los estadios tempranos pueden ser asintomáticos, el impacto de esta sobre el curso de otras entidades propias del período neonatal amerita el desarrollo de estrategias de prevención, conocimiento apropiado y un abordaje temprano.

Existen diferentes estudios en países como Turquía, Israel e India que han evidenciado la necesidad de ampliar este campo de investigación en neonatología. Por lo que la revisión continua de la evidencia disponible es mandatorio cuando se desea sustentar las decisiones clínicas y estudios complementarios para tratar adecuadamente la LRA.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general

Describir las características de la LRA en el período neonatal con base en la evidencia científica disponible.

1.5.2 Objetivos específicos

1. Revisar la literatura científica sobre la definición de LRA
2. Describir las causas fisiopatológicas planteadas sobre la LRA
3. Enumerar los factores de riesgo en el período neonatal para desarrollar LRA
4. Describir las estrategias de manejo planteadas para LRA
5. Resumir los diferentes avances en biomarcadores para LRA, así como la evidencia disponible sobre la validez de estos en el período neonatal
6. Sugerir un esquema de manejo de la LRA para las UCIN

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Desarrollo renal: embriología y fisiología fetal

El desarrollo renal se da a partir de 3 estadios ontogénicos que van a tener relevancia según la edad gestacional en la que se encuentre el feto, estos son pronefros, mesonefros y metanefros. Las primeras 2 estructuras, aunque son transitorias, son fundamentales para el adecuado desarrollo renal (14,15). Alrededor de las semanas tres a cuatro de gestación se desarrolla el cordón mesonéfrico, del cual se derivan las estructuras previamente mencionadas (14,16) El pronefros se desarrolla en las semanas tres a cuatro, no tiene un rol funcional en el riñón maduro ya que tendrá degeneración cerca del día 25 (14,15). Posteriormente, entre las semanas cuatro a cinco, se observa la aparición del ducto mesonéfrico, situado a nivel de L1-L3 (14, 16) la involución de dicha estructura dependerá del sexo del embrión, en el caso del sexo femenino la degeneración será completa alrededor del tercer mes de gestación, mientras que en el masculino esta estructura formará parte de los órganos reproductores (14, 15). Durante la quinta semana se desarrollará el metanefros, del cual se originan los riñones (14,17,23,5).

La formación del riñón definitivo parte de 2 componentes, el primero es el blastema metanéfrico que formará los glomérulos y túbulos y el segundo es la yema ureteral, que conformará los segmentos excretorios, desde túbulos a uréteres (15). De forma general se puede citar que el desarrollo de las estructuras funcionales del riñón se da de la siguiente forma: semana seis de la yema ureteral que originará los túbulos colectores y la arquitectura renal inicial, en este mismo período se originará la pelvis renal y los cálices mayores; semana siete los cálices menores (14); semanas siete a ocho se observan los primeros glomérulos bien desarrollados; en la semana 8 se completa la migración de los riñones y se ubican en sitio definitivo. Inicio producción de orina: semanas nueve a diez (4). El inicio de la producción de orina se describe entre las semanas 10 a 12 (17,22). Finalmente, entre las semanas 34 a 36 concluye la nefrogénesis (12,18).

La cantidad de nefronas en un riñón normal y sano es varía de 250000 a 2000000 (19), personas con menor número de nefronas serán más vulnerables a lesión renal a largo plazo (11, 12, 19). Posterior al nacimiento se espera que continúe la maduración de estas,

sin embargo, en los RNP extremos la formación de nuevas nefronas puede ser anómala y el riesgo de ERC es mayor (11, 12).

2.2 Fisiología del Balance Hidroelectrolítico en el Recién Nacido

El agua es el principal componente del cuerpo humano, aun cuando se observa descenso en el porcentaje de esta desde el nacimiento hasta la vejez (20). En el feto, el porcentaje de agua corporal de agua va de un 95% hasta un 75% al término del embarazo (20,21,24). En el feto la homeostasis hídrica y electrolítica depende de la interacción entre el mismo y la madre (21,25,26).

Existen condiciones pre y periparto que pueden modificar la fisiología de transición del recién nacido, tales como: exposición materna a fármacos (Por ejemplo: oxitocina, diuréticos, antibióticos, antihipertensivos), alteraciones en el balance de líquido amniótico (oligohidramnios/polihidramnios), estímulos osmóticos y no osmóticos de la hormona antidiurética (síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, asfixia perinatal (21,22,23), por lo que al valorar el cálculo y la distribución de líquidos en el recién nacido se debe considerar no sólo el PN, sino también variables como la EG, factores ambientales y patologías asociadas (1,7,12,22).

En la etapa perinatal ocurren una secuencia de cambios que forman parte de la transición del recién nacido, conocer la fisiología de este proceso permite al clínico realizar las intervenciones necesarias para que la misma se complete de manera óptima (21,26,27,28). Dentro de dichos cambios podemos citar la reducción abrupta del volumen plasmático circulante durante la labor de parto, la cual puede alcanzar el 25%; esto se debe a la fuga del líquido al espacio intersticial mediado por cambios hormonales e hipoxia (21,25). Posterior al nacimiento se da una reabsorción masiva del líquido intersticial, esto permite al recién nacido mantener la expansión del volumen intravascular durante los primeros 2 días de vida. Este aumento en el volumen plasmático asociado a la liberación de diferentes hormonas, dentro de ellas el péptido atrial natriurético, que a su vez incrementará la excreción de agua y sodio (20,21,26).

En las primeras horas de vida se produce un franco aumento del flujo sanguíneo renal, la presión arterial y la permeabilidad glomerular, que de forma conjunta modificaran la alta

tasa de filtración glomerular (21,26); en contra parte, la regulación del compartimento intracelular está dada por el balance entre fosfatos orgánicos y cationes (potasio), el intercambio sodio-potasio y los cambios de osmolaridad del compartimento extracelular (20,21,26).

2.3 Requerimientos

Los requerimientos hídricos en el recién nacido son estáticos, pese a que existen recomendaciones basales, los mismos deben individualizarse según el contexto del paciente, como lo son patologías asociadas, pérdidas aumentadas o disminuidas, entre otras (28,29). El siguiente cuadro resume los requerimientos aproximados de líquidos del recién nacido según su peso al nacimiento recomendados por ESPGHAN (20). Además, se emiten recomendaciones por edad gestacional, peso y natremia, las cuales recomiendan que, a partir del segundo día de vida, ante una pérdida de peso desproporcionada o ascenso de la natremia, se podría aumentar el aporte de líquidos totales entre 10-30 cc/kg/d (29).

Tabla 1. Aporte de líquidos en el recién nacido según peso al nacer y edad cronológica según ESPGHAN en 2018 (I Fase)					
Edad Gestacional + Peso al nacer	Fase I. Transición ¹ (cc/kg/d)				
	1	2	3	4	5
RNP <1000 g	80-100	100-120	120-140	140-160	160-180
RNP 1000 g - 1500 g	70-90	90-110	110-130	130-150	160-180
RNP >1500 g	60-80	80-100	100-120	120-140	140-160
Término	40-60	50-70	60-80	60-100	100-140

Tomado ESPGHAN (20)

¹Fase I: Transición vida intra a extrauterina, 2-5 d, oliguria relativa, altas pérdidas insensibles por piel.

Tabla 2. Aporte de líquidos en el recién nacido según peso al nacer y edad cronológica según ESPGHAN en 2018 (Fases II y III)			
	Fase II. Intermedia ² (cc/kg/d)	Fase III. Crecimiento estable ³ (cc/kg/d)	
RNP<1500 g	140-160	RNP<1500	140-160
RNP>1500 g	140-160	RNP>1500	140-160
Término	140-170	Término	140-160

Tomado ESPGHAN (20)

²Fase II: Desde peso mínimo hasta recuperación peso al nacer.

³Fase III: Ganancia de peso estable.

2.4 Generalidades de la Función Renal del Recién Nacido

2.4.1 Diuresis

Aunque la nefrogénesis concluye cerca de la semana 34, la producción de orina inicia alrededor de la semana 10 de gestación y se espera que para la semana 20 la diuresis ronde los 5 cc/hora, la cual, inicialmente, es el principal contribuyente de la producción de líquido amniótico (26,30,31).

Con respecto a las características de la orina, la concentración urinaria en el prematuro varía entre 400-500 mOsm/L mientras que en el recién nacido de término es de 600-800 mOsm/L, Comparado con 1200 mOsm/L en el adulto (24,26,30). La orina presentará de forma transitoria mayor excreción de glucosa y bicarbonato, aunque la excreción de potasio es alta, la excreción de este catión por peso es más baja (principalmente en prematuros) (30).

La diuresis tiene diferentes fases de excreción luego del nacimiento. Inicialmente ocurre una fase oligúrica (prediurética) con una duración de 2-3 días, en la cual, pese a la contracción del líquido extracelular, la producción de orina es tan baja como 0.5 cc/kg/h en las primeras 12 h de vida, al igual que la filtración glomerular (8,24). Posteriormente se observa la fase diurética, que inicia entre los días 2-3 de vida, relacionada mayor

producción de orina y filtrado glomerular (8,24). Finalmente, la fase postdiurética que inicia entre los 4-5 d posnatales, donde la producción de orina dependerá principalmente del aporte de líquidos que reciba el recién nacido (8).

2.4.2 Creatinina

La conversión de la creatinina (Cr) brinda la disponibilidad universal de una prueba de laboratorio, la Cr sérica representa uno de los marcadores de la función renal más utilizados y correlaciona con la masa muscular (26,30,32,33,78). Los valores altos en los primeros días de vida pueden ser un reflejo de la Cr materna, así como la variabilidad del manejo tubular y cambios en la tasa de filtración glomerular. Estos últimos cambios explican porque los valores son mayores en prematuros que en términos. Al concluir la primera semana de vida los valores de Cr oscilan entre 0.4 a 0.6 mg/dL (8,26,30,34,79). Se evidencian cambios en la concentración sérica de Cr cuando se presenta un deterioro en la función renal del 25-50%, razón por la cual se debe ser cauto en su uso y valorar la utilización de otros marcadores complementarios, como la cistatina C, cuando se sospecha de LRA (7,8,30). Pese al uso universal de la Cr como marcador de LR, dicho biomarcador se considera subóptimo, ya que la elevación sérica suele presentarse 48 a 72 h posterior a la injuria renal (35,36).

2.5 Definición de lesión renal aguda

De forma histórica en la creación de consensos sobre LRA se ha excluido, de forma recurrente, esta entidad en el período neonatal y se ha tendido a extrapolar la definición de LRA pediátrica a neonatos, sin tener certeza de que tenga la misma aplicación.

Selewski y colaboradores describen que antes del 2008 se usaba de forma arbitraria un nivel de Cr sérica >1.5 mg/dL para identificar a los neonatos con LRA (11,35,36). Posteriormente en 2012 Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO) realiza una publicación sobre la definición de LRA neonatal que combina definiciones previas (35,36). En 2013 el Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK por sus siglas en inglés) se realiza una reunión en la que incluye neonatólogos, nefrólogos pediátricos y representantes del Instituto Nacional de Salud (NIH) con el afán

de poder establecer una definición clara, actualizada y recomendaciones para delimitar el significado de esta patología. (17,34)

La lesión renal aguda se define como un deterioro rápido de la función renal que provoca alteración del balance hidroelectrolítico del recién nacido, así como acumulación de metabolitos de desecho. Esta definición explica no sólo el evento basal, sino que además engloba muchas de las principales complicaciones asociadas, por lo que podemos ampliar la definición de la LRA como una noxa que provoca una alteración súbita de la función del riñón que desencadena la alteración en el balance hídrico, electrolítico, ácido-base y algunos productos de desecho excretados de forma predominante o exclusiva por el riñón. Puede asociarse a una reducción en la producción de orina, este criterio no es imperativo en el neonato (4,7,12,10).

2.6 Epidemiología

La incidencia real de la LRA no está clara ya que tiene un alto índice de subdiagnóstico. La mayoría de los reportes corresponden a neonatos hospitalizados en las UCIN, donde 1/3 de los pacientes críticamente enfermos desarrollará al menos un cuadro de LRA.

Cuando se analizan los casos según factores de riesgo asociados la incidencia ronda entre el 18% al 56% (10,11,37).

Se describe que se presenta con mayor frecuencia en hombres, cuya diferencia no es estadísticamente significativa (53% mujeres versus 57% hombres) (2,5,6,12,13).

La incidencia reportada según la comorbilidad es la siguiente: (11,22,38,39,40,41):

- Muy bajo peso al nacer (MBPN) 18%-40% (aumenta con menor edad gestacional)
- Cardiopatía congénita operada 52%
- Asfixia moderada 9% y severa 56%
- Enterocolitis aguda necrotizante 32% al 58% (con intervención quirúrgica)
- Fármacos nefrotóxicos 17%
- Circulación de membrana extracorpórea (ECMO) 51%-74%.
- Persistencia del conducto arterioso (PCA) 49%
- Sepsis tardía 20%.

2.7 Causas y Factores de Riesgo

Dentro de los pilares clínicos en el manejo de un menor con LRA es identificar los factores de riesgo y así establecer estrategias de prevención, tanto prenatales como postnatales. A continuación, se presentan 2 tablas que resumen los factores de riesgo identificados en distintas poblaciones, asociados a LRA (Tabla 3 y 4) (12,23).

Tabla 3. Factores de riesgo asociados LRA
Maternos: Uso de AINES durante la gestación, HTA inducida por el embarazo, uso de esteroides antenales e inhibidores de la enzima convertidora de de angiotensina
Perinatales: asistolia al nacimiento, intubación al nacimiento, puntuación de APGAR baja (<5), convulsiones antes del inicio de hipotermia, ruptura prematura de membranas ovulares en el pretérmino, nivel de pH en el cordón umbilical bajo, oligo y polihidramnios, exposición a nefrotóxicos
Neonatales: BPN, menor edad gestacional, sexo masculino, pequeño para la edad gestacional, cardiopatías congénitas, errores del metabolismo, sepsis, toxinas

Modificado de Selewski et al (12), Coleman et al (22), Starr 2021 (23)

Tabla 4. Causas de LRA en el período neonatal según sistemas involucrados
Fármacos: ampicilina, ibuprofeno, cefotaxima, vancomicina, gentamicina, inotrópicos
Accesos vasculares: catéteres umbilicales arterial y venoso
Ventilatorias: Ventilación mecánica, altas presiones medias de la vía aérea, displasia broncopulmonar
Infecciosas: Meningitis, sepsis, infecciones nosocomiales
Cardiovasculares: Hipertensión arterial pulmonar persistente (HTAPP), conducto arterioso persistente, bajas presiones arteriales medias, shock
Hematológicas: Transfusiones, coagulación intravascular diseminada
Metabólicas: Alteraciones de la natremia
Quirúrgicas: Hernia diafragmática congénita izquierda, cirugía en el período neonatal

Fuente: Modificado de Selewski et al (12) y Coleman et al (22)

2.7.1 Factores prenatales o maternos

Existen condiciones en la madre que incrementan el riesgo de LRA como lo son: diabetes, preeclampsia, RPMO, hemorragia anteparto, trastornos hipertensivos del embarazo, uso de fármacos como IECAS, esteroides antenatales, uso de AINES durante embarazo, uso de antibióticos (1,10,12, 34). Los factores anteriormente mencionados podrían comprometer la formación y desarrollo renal, la hemodinamia renal, como es el caso de los IECAS, que producen alteración del sistema resina-angiotensina. Los AINES, fármacos comúnmente usados en el embarazo, podrían inducir oliguria y predisponer a LRA como factor independiente (12).

2.7.2 Factores neonatales

El riñón en período neonatal es más susceptible a lesión por alteraciones en el desarrollo (inmadurez y malformaciones), así como cambios en la fisiología fetal a la neonatal (incluidas disrupciones internas o externas en la transición normal) (12). A continuación, se describirán los factores más frecuentemente descritos para LRA.

Asfixia perinatal:

Es un factor de alto riesgo, casi un 40% de los niños con asfixia perinatal que reciben HT desarrollan LRA, misma que a su vez modifica factores como la cantidad de días de ventilación mecánica, estancia hospitalaria y cambios cerebrales en la RMN. Se ha documentado que los niños que reciben hipotermia terapéutica podrían presentar menor riesgo de LRA con respecto a los niños que no la reciben (7,12).

Cardiopatías congénitas y su manejo: Cirugía cardíaca, CEC, ECMO, PCA

Las cardiopatías congénitas complejas aumentan el riesgo de LRA. El efecto deletéreo que tiene tanto la circulación extracorpórea (CEC) como la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), describen una incidencia de LRA en neonatos y lactantes menores entre el 52% a un 62% (7).

Recién nacidos sometidos a ECMO tienen mayor riesgo de desarrollar LRA y más si se analiza la patología crítica que ameritó esta terapia (7,12).

La persistencia de conducto arterioso (PCA) es una patología relativamente frecuente en RNP, quienes tienen riñones inmaduros, pérdidas insensibles aumentadas (piel), transición de la circulación fetal, nefrotóxicos y enfermedades críticas relacionadas (38). Dentro de la fisiopatología que explica la lesión renal, se anota el cortocircuito ductal de izquierda a derecha, que origina congestión pulmonar y mala perfusión de otros órganos vitales. De forma contradictoria el tratamiento farmacológico incluye el uso de AINES, (indometacina e ibuprofeno), los cuales mejoran la perfusión renal, sin embargo, el efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas podría reducir el flujo sanguíneo renal (38). Los efectos adversos renales más frecuentes incluyen reducción de la diuresis y aumento de los niveles séricos de Cr (38,39).

Actualmente, hay evidencia sobre el beneficio del manejo conservador de la PCA en RNP con EBPN, pero, la selección de estos RN debe ser muy cuidadosa (38).

Prematuridad, BPN, MBPN y EBPN

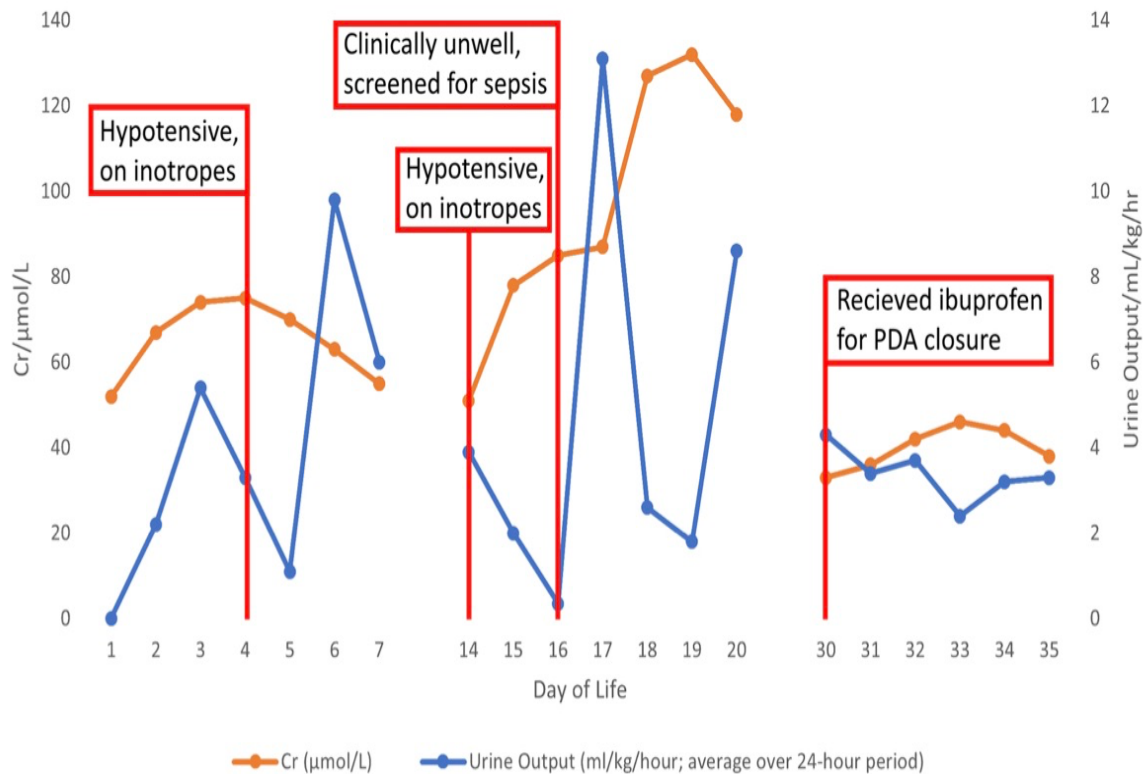
La prematuridad, en especial los RN de MBPN y extremo bajo peso al nacer (EBPN) sufren con mayor frecuencia LRA debido a características particulares: cambios hemodinámicos, regulación inmadura de la vasculatura asociado a resistencias vasculares aumentadas, actividad plasmática de reñían aumentada, baja GFT, exposición a fármacos nefrotóxicos, uso de inotrópicos, entre otros (1,2,7,22,73)

La LRA puede modificar el curso de comorbilidades en el prematuro (7,41,42, 43,73):

- Displasia broncopulmonar: los estados inflamatorios persistentes modifican la permeabilidad vascular y por ende se observarán alteraciones en el desarrollo pulmonar, edema pulmonar y fibrosis (7).
- Estancia hospitalaria: La estancia hospitalaria es mayor en RNP con LRA (12)
- Neurodesarrollo: Neonatos con el antecedente de lesión renal aguda presentan con más frecuencia alteraciones del neurodesarrollo (42).
- Mortalidad: En prematuros con LRA es significativamente mayor, especialmente en menores de 1500 g y en aquellos con LRA oligúrica (41,73).

En la ilustración 1 muestra la correlación que existe entre las condiciones de estrés en el período postnatal de RNP y los cambios en el gasto urinario y los niveles de Cr.

Ilustración 1. Cambios en la concentración sérica de Cr y gasto urinario asociados a condiciones clínicas frecuentes en el RNP



Fuente: Evans et al (44)

Nefrotóxicos

El neonato gravemente enfermo está expuesto a gran cantidad de fármacos con propiedades tóxicas para el riñón inmaduro (2,7,12). Identificar estos agentes brinda la posibilidad de tomar medidas preventivas que permitan seleccionar fármacos con acción similar para el propósito con el que se indican, reducir el tiempo de exposición y favorecer medidas que permitan su excreción. (1,2,7,12)

A continuación, en la tabla 5 se enumeran y describen los distintos mecanismos de acción de diferentes fármacos considerados nefrotóxicos los cuales pueden generar alteraciones que van desde cambios en la hemodinamia renal hasta lesiones selectivas en la nefrona:

Tabla 5. Fármacos nefrotóxicos utilizados en UCIN con frecuencia	
Fármaco	Mecanismo de Acción
Aciclovir	Precipitación urinaria, especialmente con el bajo flujo e hipovolemia, obstrucción tubular renal, y daño/deterioro de la TFG
IECAS	Reducción de la producción de angiotensina, inhibe la constricción compensatoria de la arteriola eferente para mantener la TFG.
Aminoglucósidos	Tóxico para los túbulos proximales (TP), vasoconstricción intrarrenal, vasoconstricción intrarrenal y contracción local de las células glomerulares/mesangiales.
Anfotericina B	Toxicidad tubular, vasoconstricción y reducción de la TFG.
AINES	Reducción de la dilatación de la arteriola aferente (inhibición producción de prostaglandinas). Reducción de la TFG.
Medio contraste	Toxicidad tubular por aumento de radicales de O ₂ (vasoconstricción intrarrenal)
Vancomicina	Mecanismo no claro (lesión del TP por radicales de O ₂)

Fuente: Modificado de Avery et al (7), Yanik et al (11)

Enterocolitis aguda necrotizante

La EAN ocurre en un 2 a 5% de los neonatos en UCIN (22,43, 45), La asociación entre EAN y LRA es multifactorial, dentro de los factores involucrados se encuentran prematuridad, inestabilidad hemodinámica, cambios en la presión intrabdominal y sepsis (22). La gravedad de la EAN incrementa la posibilidad de tener LRA, con una incidencia de 32% a 58% en neonatos que ameritan cirugía (22), por lo que el manejo integral de los pacientes con EAN requiere detección temprana de la LRA, para garantizar tratamiento oportuno.

Coagulopatías y accesos vasculares

Debido a las características de la vasculatura y circulación, el riñón, es vulnerable a trombosis (47). Alteraciones en la coagulación pueden inducir lesión renal, específicamente de carácter intrínseco, dentro de estas condiciones se incluyen las trombosis, tanto de la venosa como arterial (4,7).

Trombosis de la Vena Renal

Es una patología fatal en el RN, cuya incidencia es de 2 a 5 por cada 100000 RN. Su etiología no es clara, se considera que la interacción de múltiples factores podría propiciar su presentación, dentro de los cuales se pueden mencionar factores prenatales, perinatales y posnatales, como la diabetes materna, parto distócico, prematuridad, hipovolemia, sepsis, asfixia y cardiopatías críticas (47,7). También pueden estar involucradas deficiencias de la función de factores de la coagulación (7).

Las características más frecuentes son ser hombres, afección unilateral (predominio izquierdo) y extensión a la vena Cava Inferior (4,7). La presentación clínica suele ser: nefromegalia, hematuria, proteinuria, oliguria-anuria, azoemia e HTA (47)

La angiografía con medio de contraste es el estándar de oro para el diagnóstico. Sin embargo, el ultrasonido renal es la herramienta más utilizada por su fácil acceso y disponibilidad; otros estudios menos accesibles como la resonancia magnética y la tomografía axial computarizada se usan para casos seleccionados (7,47).

El tratamiento es complejo, se deben considerar los riesgos y beneficios, por lo que se puede manejar de forma conservadora (expectante), usar anticoagulantes (se prefiere la heparina de bajo peso molecular) y en casos más graves la trombolisis selectiva. (7,47)

Catéteres umbilicales

Los catéteres umbilicales aumentan el riesgo de LRA por trombosis arterial o venosa (1).

Sepsis

Esta entidad es un factor de riesgo frecuente de LRA, se estima que $\frac{3}{4}$ de los pacientes con LRA tienen el antecedente de un cuadro infeccioso (12). En estos casos la evolución clínica suele ser más tórpida, sobre todo en neonatos con BPN (12). La sepsis neonatal induce inestabilidad hemodinámica, así como mayor cantidad de reactantes proinflamatorios, condiciones que afectan el riñón de forma secundaria (12).

Enfermedades obstructivas genitourinarias

Es una causa poco frecuente de lesión renal aguda. El grado de obstrucción, la etiología y lateralidad pueden definir la severidad, por otro lado, la resolución parcial o total de la misma puede mejorar la función renal (32).

2.8 Clasificación

2.8.1 Según fisiopatología

El daño renal, independiente de la causa, siempre expresa disfunción renal, ya sea completa o parcial. Esta clasificación permite identificar posibles causas de la LRA: prerrenal, renal (intrínseca) y postrenal (11).

Prerrenal

La LRA prerrenal tiene su origen en los cambios que afectan en el flujo sanguíneo y por ende comprometen la perfusión renal. (7,43,46), es el tipo más frecuente de LRA, representa el 75-80% de los casos (30,46). Dichas alteraciones en el flujo sanguíneo renal son producidas por diversas condiciones como: cambios en el volumen circulante efectivo, deshidratación, fuga capilar, cambios en la presión intraabdominal, entre otras (7,43,46). El riñón tiene un sistema de autorregulación que le permite mantener el flujo sanguíneo a través de 3 sistemas (7):

- Aumento del tono simpático
- Activación del sistema retina angiotensina aldosterona
- Aumento hormonal: vasopresina, endotelina

En el riñón sano el sistema de autorregulación permite expandir el volumen sistémico y mantener la presión arterial estable a través de mayor reabsorción de sodio y agua. (7).

Las causas de LRA son similares en el RNT y el RNP, como se describe en la tabla 6, es fundamental identificar situaciones clínicas que causan LRA, ya que el abordaje temprano modificará el curso de la enfermedad. Un ejemplo de esto son los cambios en volumen circulante efectivo, donde la lesión inicial es prerrenal, sin embargo, la persistencia o mal manejo de la causa puede llevar a necrosis tubular aguda (lesión intrínseca).

La corrección de la causa de fondo es el pilar fundamental para restablecer la función renal, a excepción de los casos con una lesión renal sostenida que haya comprometido el parénquima renal (lesión renal intrínseca) (7).

Tabla 6. Causas de lesión renal aguda en período neonatal		
Prerrenal	Renal	Postrenal
-Pérdida de volumen sanguíneo efectivo	-Necrosis tubular aguda	Malformaciones congénitas:
-Hemorragia	-Isquemia renal grave	Prepucio imperforado
-Deshidratación	-Infecciones:	Estenosis uretral
-Pérdida relativa: aumento de la permeabilidad capilar	Infecciones congénitas	Válvulas uretrales posteriores
-Sepsis	Pielonefritis	Divertículo uretral
-Enterocolitis aguda necrotizante	Endocarditis bacteriana	Ureterocele
-Síndrome de dificultad respiratoria	-Vasculares renales:	Megauréter
-ECMO	Trombosis vena/arteria renal	-Obstrucción de la unión ureteropélvica
-Hipoalbuminemia	Coagulación vascular diseminada	-Compresión extrínseca:
-Hipoperfusión renal	-Nefrotoxinas:	Teratoma sacrococcígeo
-Insuficiencia cardíaca congestiva	Aminoglucósidos	Hematocolpos
-Fármacos:	Indometacina	-Obstrucción intrínseca:
Indometacina	Anfotericina B	Cálculos renales
Tolazolina	Contrastes radiológicos	Micetomas
Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina	Aciclovir	-Vejiga neurógena
	-Obstrucción intrarrenal:	
	Nefropatía por ácido úrico	
	Mioglobinuria	
	Hemoglobinuria	
	-Malformaciones congénitas:	
	Agenesia renal bilateral	
	Displasia renal	
	Riñones poliquísticos	

Fuente: Modificado Avery (7)

Renal

La LRA intrínseca es causada por daño en el parénquima renal, es la segunda modalidad más frecuente (10-15%) (4,30). En relación con la fisiopatogenia, se sabe qué condiciones que perpetúen estados de hipoperfusión y por ende hipoxia renal, generan daño vascular, tubular y/o glomerular. (4,43). La causa de la LRA de origen renal tiene un componente multifactorial. (43). La siguiente tabla resumen los niveles en los que ocurre el daño parenquimatoso (Tabla 7):

Tabla 7. Causas de la LRA intrínseca según sitio de lesión		
Enfermedad tubular e intersticial	Enfermedad vascular	Enfermedad glomerular
Necrosis tubular aguda es la causa más frecuente y los mecanismos por los que se da son múltiples: -Isquemia -Nefrotóxicos -Sepsis	Trombosis de la vena o arteria renal	Entidad rara, relacionada con ERC dada por: -Malformaciones congénitas renales o del tracto urinario -Enfermedades genéticas (poliquistosis renal, síndrome nefrótico congénito)

Fuente: Consenso (4), García (30).

Postrenal

Es el tipo menos frecuente de LRA en neonatos, representa menos de 5% de los casos. (7,30). Las malformaciones genitourinarias suelen ser la etiología predominante (VUP, obstrucción de la unión uréter o pélvica, prepucio imperforado, síndrome de abdomen en ciruela pasa). Se describen otras causas mucho menos frecuentes, como lo son la vejiga neurogénica y la obstrucción extrínseca o intrínseca (7). Es frecuente que las causas obstructivas prenatales asocien displasia renal.

La descompresión suele ser el manejo más acertado, pero no asegura la recuperación de la función renal completa. Dentro de las causas descritas se encuentran: (7,32)

Malformaciones congénitas

- Válvulas uretrales posteriores
- Estenosis de la uretra (congénita o traumática)
- Obstrucción de la unión ureteropélvica
- Divertículo uretral
- Ureterocele
- Síndrome de Abdomen en pasa

Obstrucción intrínseca

- Litiasis
- Micetomas

Obstrucción extrínseca

- Obstrucción de la sonda urinaria
- Hematocolpos
- Teratoma sacrococcígeo
- Vejiga neurogénica

2.8.2 Según clasificaciones internacionales

Las clasificaciones de la LRA se basan en los componentes que caracterizan la fisiología renal en las diferentes etapas de la vida. En el período neonatal éstas facilitan identificar factores de morbilidad y mortalidad, así como definir estrategias de manejo.

Clasificación RIFLE

La clasificación RIFLE es el acrónimo en inglés de riesgo, lesión, falla y estadio final de la enfermedad renal, en su versión adaptada al período neonatal tiene como propósito brindar una definición simple de la LRA basada en aclaramiento estimado de Cr y el gasto urinario (48).

El uso de esta clasificación permite concluir que la gravedad de la oliguria no siempre tiene el mismo comportamiento (tabla 8), por lo que se recomienda usar el criterio más alterado para la evaluación y abordaje del paciente (45,48).

Se considera que la diuresis puede ser un marcador altamente sensible para estimar mejor la condición del neonato con LRA, mientras que la Cr como único marcador puede subestimar la gravedad de la condición del neonato (45,48).

Su falencia principal es que no permite identificar la causa de la LRA (46).

Tabla 8. Clasificación RIFLE para la población pediátrica y neonatal				
	Cr		Gasto Urinario	
	pRIFLE	nRIFLE	pRIFLE	nRIFLE
Riesgo	Aclaramiento estimado Cr se reduce 25%	Significado incierto	GU<0.5/kg/h por 6 h	GU<0.5/kg/h x 24 h o anuria x 12 h
Lesión	Aclaramiento estimado Cr se reduce 50%	Significado incierto	GU<0.5/kg/h x 12 h	GU<0.5/kg/h x 24 h o anuria x 12 h
Fallo	Aclaramiento estimado Cr se reduce 75% o Aclaramiento estimado Cr <35 mL/min/1.73 m ²	Significado incierto	GU<0.5/kg/h x 24 h o anuria x 12 h	GU<0.5/kg/h x 24 h o anuria x 12 h
Pérdida	Falla renal persistente >4 semanas			
Estadio final	Falla renal persistente >3 meses			

Fuente: RIFLE (48)

Clasificación KDIGO

En esta clasificación presenta 3 estadios basados en el nivel de Cr sin incluir el gasto urinario (Tabla 9), mediante los cuales se estiman la incidencia de la LRA en unidades de cuidado intensivo neonatal. Ha permitido identificar que los neonatos con menor edad gestacional y peso asociaban un estadio más alto (grave), sin definir claramente la etiología de cada condición. Se propone que la inmadurez renal asociada a otras noxas

(sepsis, accesos vasculares, ductus persistente, fármacos, pérdidas aumentadas, etc.), en presencia de LRA, modifica la evolución clínica y aumenta la morbi-mortalidad (32,35,36)

Tabla 9. Estadio KDIGO	
Estadio KDIGO	Cr sérica
0	Sin cambios o aumento <0.3 mg/dL
1	Aumento \geq 0.3 mg/dL en 48 h o aumento 1.5-1.9 veces el valor basal en 7 días
2	Aumento \geq 2-2.9 veces el valor basal en 7 días
3	Aumento \geq 3 veces el valor basal en 7 días o Cr sérica \geq 2.5 mg/dL (Filtración glomerular <10 ml/min/1.73)

Fuente: Bauer et al (1), Yanik (11), KDIGO (36)

Clasificación de KDIGO modificada

En el 2013, expertos en neonatología y LRA incluyen la asociación entre la Cr y el gasto urinario dentro de los criterios para su clasificación (Tabla 10). Esta definición ha sido evaluada y validada por diversos grupos a nivel global y se ha concluido que existen falencias al no contemplar la edad gestacional como variable (1,11)

Tabla 10. Clasificación de KDIGO modificado para LRA en Neonatos		
Estadío KDIGO	Cr sérica	Gasto Urinario
0	Sin cambios o aumento <0.3 mg/dL	>0.5 cc/kg/h
1	Aumento \geq 0.3 mg/dL en 48 h o aumento 1.5-1.9 veces el valor basal en 7 días	<0.5 cc/kg/h en 6-12 h
2	Aumento \geq 2-2.9 veces el valor basal en 7 días	<0.5 cc/kg/h en >12 h
3	Aumento \geq 3 veces el valor basal en 7 días o Cr sérica \geq 2.5 mg/dL. Recibir diálisis	<0.3 cc/kg/h en >24 h o anuria >12 h

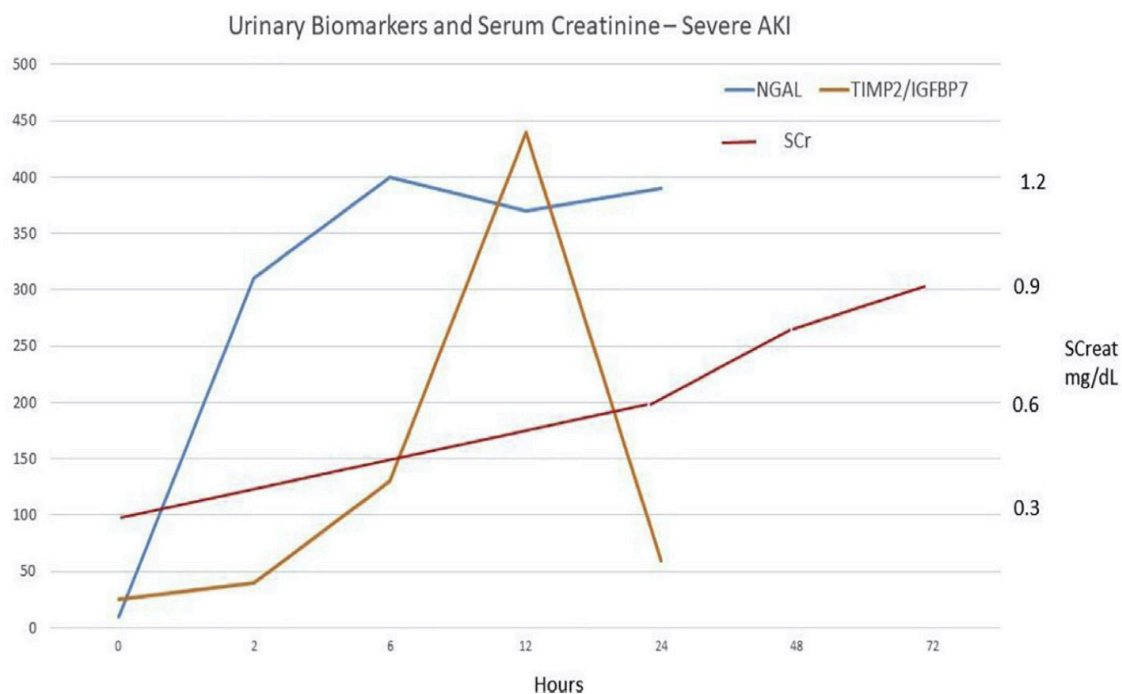
Fuente: Bauer et al (1), Yanik et al (11), Jetton (49)

Tabla 11. Biomarcadores de la Función Renal	
Microglobulinas	B2-microglobulina, a1-microglobulina, RBP
Enzimas	AAP, NAG
Factores de crecimiento	EGF, TGF a, IGF, HGF, TGF b
Prostaglandinas	PGE2
Microalbuminuria	Albúmina inmuno-reactiva y no reactiva
Marcadores nuevos	NGAL, I-18, KIM-1

Modificado de Zaffanello et al (50)

Estos marcadores tienen niveles máximos que pueden tener un traslape en la evolución clínica de la LRA, algunos de ellos se muestran en la ilustración 2.

Ilustración 2. Cambios en los niveles de nuevos biomarcadores con respecto a la Cr en fases iniciales del insulto renal.



Fuente: Tomada de Kavanaugh (51)

2.9.1 Creatinina

La creatinina es un producto del metabolismo de la creatina y la fosfocreatina, ambos son productos originados principalmente por el músculo estriado (54). Es el marcador plasmático más utilizado para estimar la función renal por su bajo costo y mayor disponibilidad. (30,53,54)

Los primeros días de vida son valores espejo de la Cr materna (30). En el RNT los valores normales oscilan entre 0.2 a 0.6 mg/dL (ver ilustración inferior) (30,32). Valor que disminuirá en las primeras 2 semanas de vida en el RNT, mientras que en el prematuro tendrá su nadir aproximadamente a los 2 meses. (4,30). Este descenso se explica por la ganancia de peso y la mayor EG, lo que condiciona cambios en el flujo sanguíneo renal y la TFG. (12,30).

Los niveles de creatinina cambian según edad y género (7,30). Los recién nacidos menores de 32 semanas presentan menor flujo glomerular y reabsorción tubular (4,7,30). Las bajas tasas de FG calculadas por el valor de la Cr sérica sobreestima la función renal. (30)

La creatinina es un mal marcador de la LRA, ya que ayuda a medir la TFG, no el daño renal per se, su nivel varía con la lesión renal intrínseca. (4,30). Además, su valor cambia de forma considerable hasta que se ha perdido el 25 al 50% de la función renal (30) y estos cambios usualmente se detectan entre los 2 a 3 posterior a la injuria inicial.

La estimación de la tasa de filtración glomerular se puede realizar a través de la fórmula de Schwartz, la cual es la más utilizada en pediatría y neonatología:

$$\text{TFG} = \text{talla (cm)} \times K / \text{Cr p (mg/dl)} = \text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$$

Donde El valor de K es:

< 1 año: 0,45 en recién nacido a término y 0,33 para recién nacido pretérmino.

> 1 año: 0,55.

La TFG en el RNT durante sus primeros días posnatales se estima en 10 to 20 mL/min/1.73 m a 30 to 40 mL/min/1.73 m² para la 2da semana. En el prematuro la TFG aumentará paulatinamente hasta alcanzar la del RNT.

Por lo tanto, ante el uso universal de la Cr, en las guías de LRA de AKIN y KDIGO se incorporan a la clasificación de LRA valores más bajos (Cr < 0.3 mg/dL) para sospechar del estadio 1 de la LRA (11)

En el RNP los biomarcadores en orina son más altos que en el RNT, esto se explica por la inmadurez de los mecanismos de transporte celular. (30); además, se modifican por otras variables como la EG, edad postnatal, morbilidad asociada y niveles de Cr (1,30,32).

2.9.2 Cistatina C

La cistatina C es una proteína de bajo peso molecular que pertenece a la familia de las proteasas de Cistatina. Es producida por las células nucleadas de forma constante y se elimina de forma exclusiva a través del riñón, sin reabsorción ni excreción tubular. (32,52,53,54,55). Dentro de la búsqueda de un marcador de función renal más sensible y específico se desarrolló la Cistatina C. (52,54,55,56)

Las formas de medición pueden reflejar la función de distintas aéreas del riñón, por ejemplo, la medición sérica refleja la TFG, mientras que la medición en orina evalúa lesión en los túbulos renales. (54,56).

La cistatina C es un biomarcador que se eleva en diferentes nefropatías y sus niveles no son afectadas por variables como género, masa muscular, edad, inflamación ni condición nutricional (54,57)

El uso de creatinina para medir FR presenta una serie de desventajas en comparación de la cistatina, dentro de ellas se pueden señalar: (55).

- Refleja inicialmente los niveles de Cr materna
- Mide la función renal y no la lesión renal
- Marcador tardío de la lesión renal (el aumento significativo se da cuando existe un compromiso >50% de las nefronas)
- Afectado por la edad y la edad gestacional
- Niveles más altos en prematuros (reflejo de inmadurez no LRA)

La estimación de la TFG a través de la cistatina se puede realizar de diferentes maneras, según el tipo de medición utilizado: (8,58)

- Fórmula de Grubbs = $84.69 \times \text{Cistatina C}^{-1.68} \times 1.384$
- Fórmula de Zappitelli = $75.94 / [\text{Cistatina C}^{1.17}]$
- Fórmula de Schwartz = $70.69 \times \text{Cistatina C}^{-0.931}$

2.9.3 Otros biomarcadores

A continuación, se describen brevemente algunos biomarcadores prometedores en la función renal normal y su deterioro.

Microglobulinas

Las microglobulinas en orina permiten evaluar la función glomerular, tubular y su integridad de forma temprana a diferencia de la Cr, por lo que puede ayudar en la evaluación temprana de RN posterior a la administración de nefrotóxicos como los aminoglucósidos. (52,59).

Los índices de relación de entre microglobulinas y creatinina permiten identificar la disfunción tubular en neonatos con BPN, expuestos a agentes nefrotóxicos e inotrópicos, asfixia perinatal, uso de VM asistida, independientemente de la EG como se muestra en las siguientes tablas (tabla 12 y 13) (52,60,59,60,61)

Los valores promedio considerados como normales para el RNT de α 1-microglobulina oscilan entre 38.2 +/- 27.9 mg/L, mientras que estima que los valores promedio para la β 2-microglobulina es 3.09+/-0.6 mg/L. (61)

Tabla 12. Valores β 2-microglobulina en orina (mg/mL) según edad gestacional					
EG (semanas)	<26	26+1 - 28 + 1	28 + 1 - 30	30+1 - 36	RNT
β 2-microglobulina	0.8 (0.7-1)	1 (0.7-1.4)	0.9 (0.6-1.3)	0.3 (0.1-0.5)	3.09±0.6

Fuente: Modificado de: Askenazi(60), AbdullaH (59), Zhang et al (61).

Tabla 13. Cambios en la relación entre los valores urinarios de β 2-microglobulina y creatinina según edad gestacional				
EG	<26	26+1 a 28 +	28 + 1 a 30	30+1 a 36
b2-microglobulina/creatinina	5.4 (3.4-8.4)	4.4 (1.9-10.3)	1.1 (0.4-3.0)	0.4 (0.1-2.2)

Fuente: Modificado de: Askenazi(60), AbdullaH (59),

N-acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG)

Es un biomarcador urinario que se utiliza relacionado con los niveles de Cr urinaria, durante el primer mes de vida su valor es más alto, se estima que los cambios en sus valores cambian con la edad gestacional, su excreción es mayor en RNT que en RNT (50) La medición urinaria del NAG permite evaluar el daño tubular en RN asfixiados, se considera un índice prometedor de la función renal en monitoreo de toxicidad por aminoglucósidos y asfixia perinatal (50).

Prostaglandinas

Los niveles de prostaglandina E2 urinaria aumentados traducen condiciones como hipotensión, hipovolemia, hipotermia, asfixia perinatal, uropatías, infecciones urinarias. Suele ser un índice de síntesis renal tanto en condiciones normales como patológicas (50)

Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)

Proteína quimiotáctica de monocitos 1 se relaciona con el grado de daño tubular e infiltración de monocitos. La MCP-1 puede correlacionarse con los valores de Cr urinaria. RN con uropatía obstructiva tienden a tener valores más altos (50).

Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)

El IGF-1 es un factor de crecimiento que se produce durante la fase de recuperación renal. Se puede presentar como factores TGF- β , el cual representa el proceso de fibrosis renal. Además, el factor de crecimiento epidérmico refleja el daño parenquimatoso, su utilización en la práctica clínica aún es controversial (50)

Molécula de lesión renal tipo 1 (KIM-1)

Proteína transmembrana producida por los TCP, la cual aumenta ante lesiones iquémicas o tóxicas. Debido a su especificidad representa un marcador urinario prometedor ya que se puede medir a través de tiras reactivas y muestra de forma específica la presencia de lesiones a nivel de TCP. (32,50)

Interleucina 18 (IL-18)

Es una citoquina proinflamatoria cuantificada en orina que refleja LRA a nivel del túbulo contorneado proximal, principalmente por eventos isquémicos de forma anticipada (50).

Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)

La lipocalina es una proteína asociada a la gelatinasa de neutrófilos que se expresa en varios tejidos, dentro de ellos el riñón, donde ejerce efecto de protección tisular. Traduce lesión de las células del TCP, observada en estados leves de isquemia renal y sus valores estimados para el RNT 59 ± 12 ug/L (50,61).

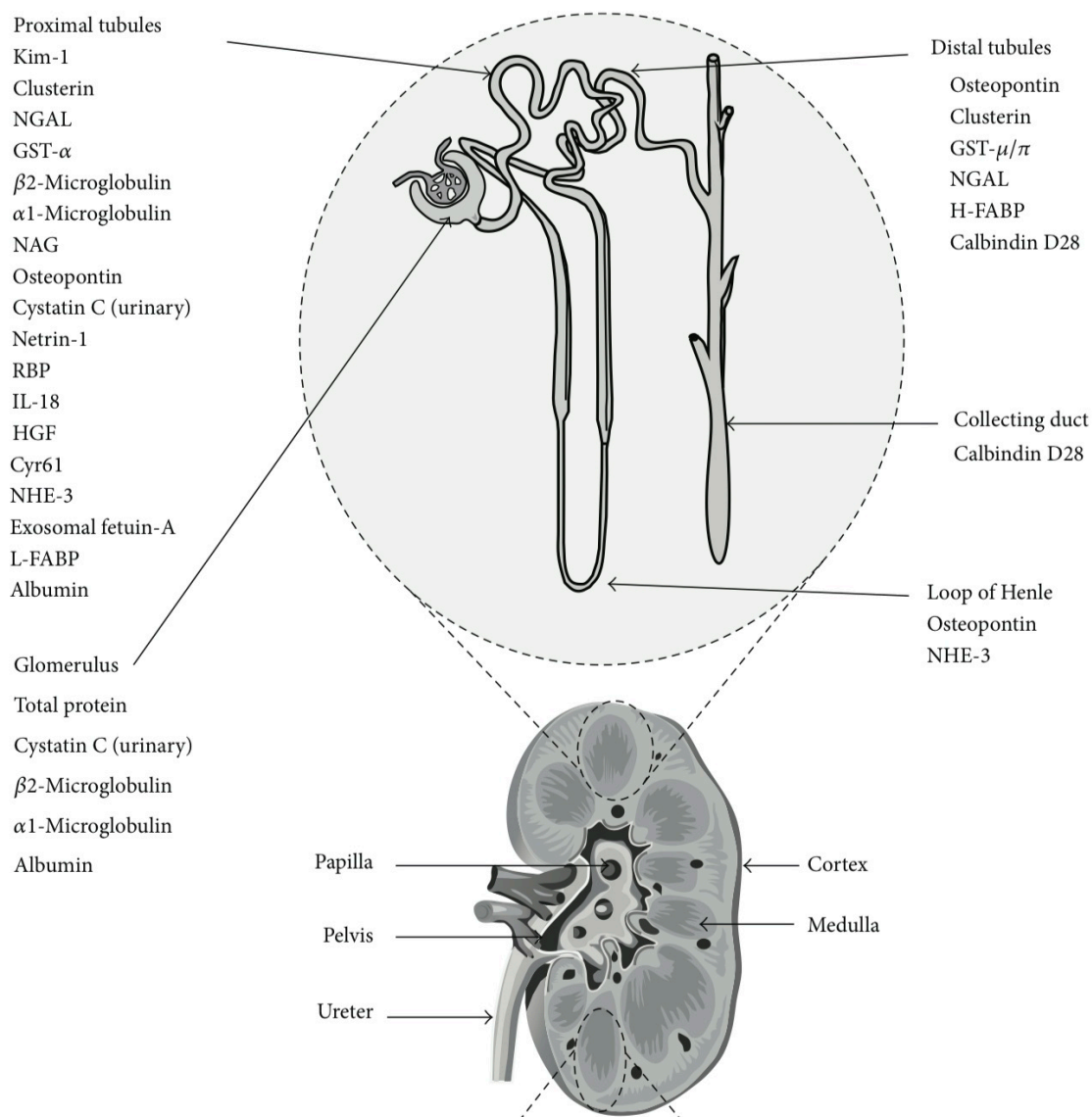
Puede medirse en sangre y orina, los niveles urinarios se correlacionan con la Cr. Los datos sobre el uso de sus niveles urinarios son limitados (50).

Proteína fijadora de ácidos grasos hepática (L-FABP)

La expresión de L-FABP refleja daño túbulo proximal y correlacionan con los niveles urinarios de NAG (50,52)

En la siguiente ilustración se muestra esquemáticamente los biomarcadores de LRA y el segmento específico de la nefrona afectado (Ver ilustración 3).

Ilustración 3. Biomarcador específico de la nefrona durante LRA.



Fuente: Libório AB et al (62)

Los biomarcadores urinarios de LRA pueden compararse entre sí y ayudan al diagnóstico temprano; la elevación de la Cr sérica es tardía (48 a 72 horas posterior al evento), mientras que otros biomarcadores pueden tener elevación más temprana (>2 h posterior al evento) (51).

2.10 Diagnóstico

Se debe sospechar LRA en recién nacido con HTA, cambios en el gasto urinario, edemas y aumento de la Cr sérica. (4).

En la evaluación de neonatos con LRA se debe realizar una historia clínica completa, con énfasis en la identificación de factores de riesgo prenatales, perinatales y posnatales. La exploración física debe complementarse con la toma de la presión arterial con una técnica apropiada. (4,12,23)

La valoración debe complementarse con estudios de laboratorio como determinación de Cr, nitrógeno ureico, electrolitos completos, gasometría, general de orina, electrolitos urinarios, Cr y urinario, osmolalidad sanguínea y urinaria e idealmente de biomarcadores urinarios (Tabla 14) (4).

El ultrasonido se considera la herramienta más accesible, certera y segura para la evaluación de la LRA.

La valoración ecocardiográfica renal permite documentar las características ecográficas del riñón y las vías urinarias: forma, número, tamaño, características del parénquima, relación entre la corteza y la médula y en el tracto urinario, así como identificar causas obstructivas. La solicitud del flujo renal está indicada bajo sospecha clínica (4,63), estas mediciones o hallazgos se deben contextualizar según edad y sexo.

Se debe considerar que en el recién nacido prematuro existe una correlación entre los cambios en los niveles séricos de Cr y algunos eventos estresantes para el riñón, que pueden ser detonantes de la LRA, como se mencionó anteriormente (Ilustración 1).

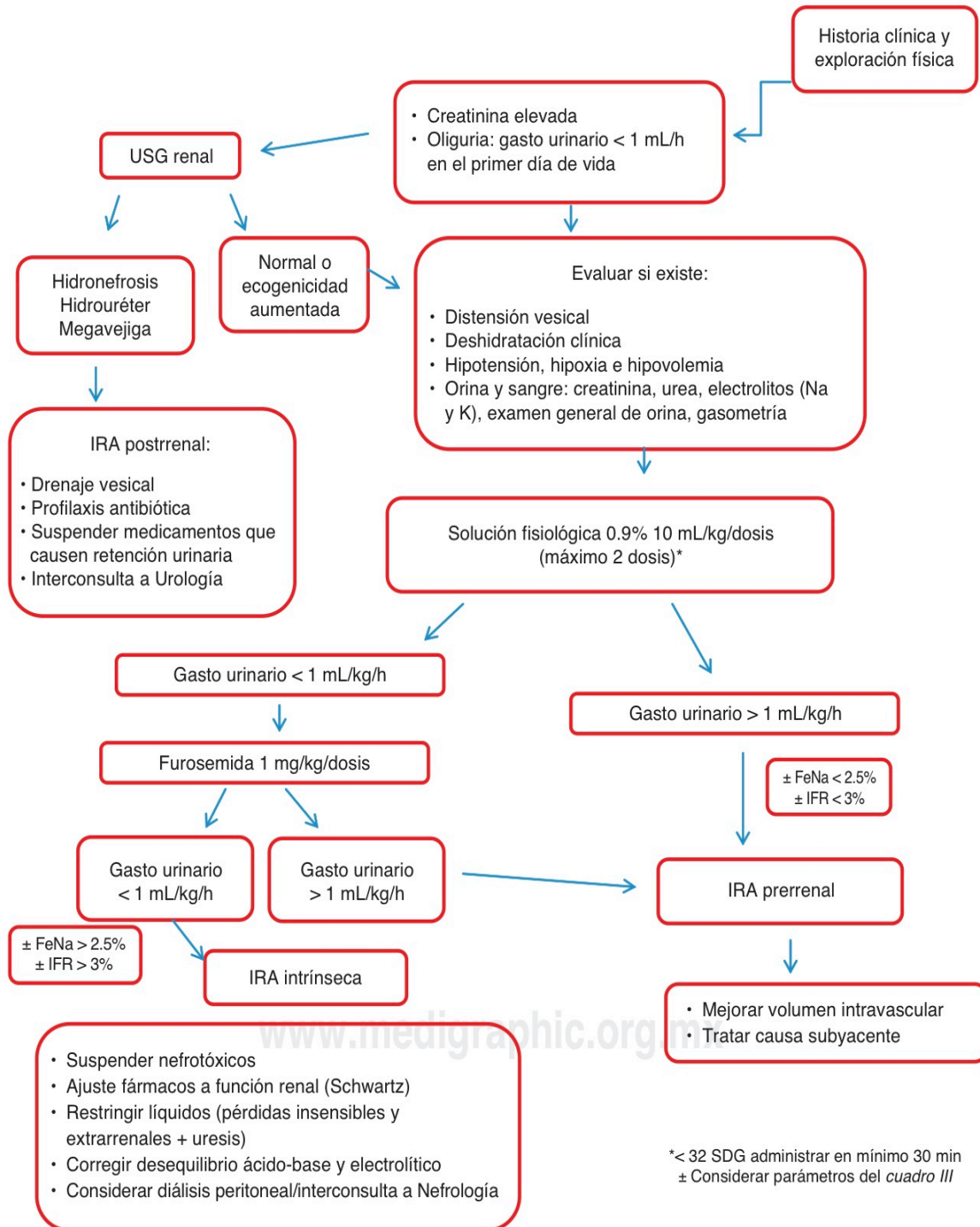
Se debe realizar una evaluación clara de la LRA permite conocer el impacto de esta sobre la perfusión renal (7).

Tabla 14. Índices diagnósticos en LRA		
	LRA prerrenal	LRA intrínseca
Diuresis (ml/kg/h)	Variable	Variable
Osmolalidad urinaria (mOsm/L)	>400	<400
Cociente osmolar orina/plasma	>1.3	<1
Cociente Cr orina/plasma	29.2 +/-1.6	9.7 +/- 3.6
Na+ urinario (mEq/L)	10-50	30-90
FENa (%)	<0.3	>3
Índice de insuficiencia renal	<3	>3
Respuesta a la sobrecarga de líquido	Mejora taquicardia y aumenta diuresis	Sin efecto sobre la taquicardia o la diuresis

Fuente: Avery (7)

Todo lo anterior se puede resumir en flujograma diagnóstico realizado por el instituto de perinatología y reproducción humana (30)

Ilustración 4. Flujograma diagnóstico de la LRA



Fuente: Tomado de García et al (30)

2.11 Farmacología y lesión renal aguda

El recién nacido hospitalizado está expuesto a una gran cantidad de fármacos durante su estancia en las unidades neonatales, por lo que dentro de las estrategias farmacológicas para la prevención y manejo de la LRA se pueden citar: evitar, ajustar o suspender el uso de fármacos nefrotóxicos, uso de fármacos que podrían tener propiedades nefroprotectoras (64)

2.11.1 Nefrotoxicidad por fármacos

Al igual que muchas de las recomendaciones que existen en la población neonatal y pediátrica, el ajuste de algunos fármacos se basa en estudios de adultos con disfunción renal y farmacocinéticos (55). Muchos medicamentos ameritan ajustes según el deterioro de la función renal, dichos ajustes se basan en la toxicidad per se del fármaco, así como cambios en la dosificación (64). Dentro de estos fármacos de uso frecuente se encuentran: antibióticos, antivirales y antifúngicos entre otros.

Vancomicina

Ajuste de dosis y frecuencia. Se plantean 2 posibles escenarios; el primero plantea que cuadros infecciosos pueden alterar el volumen de distribución y aclaramiento del fármaco, lo que reduce los niveles séricos del mismo. En este caso se recomienda la administración en infusión, ya que permite reducir la toxicidad renal y el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas meta. En el segundo escenario se propone que pacientes con dosis horario existe un aclaramiento variable dado por la reducción del aclaramiento, así como una vida media de eliminación más prolongada, por lo cual la dosificación del fármaco no será única y en algunos casos se recomienda el uso de dosis de carga (64).

Carbapenémicos

Existe riesgo de exposición subóptima con las dosis habituales inducido por los cambios en líquidos y circulación sanguínea que afecta los volúmenes de distribución y aclaramiento del fármaco. El uso de infusión continua puede incrementar los niveles

séricos de meropenem versus la dosificación en bolos. Sin embargo, esta recomendación no es absoluta y amerita más estudios (64).

Aminoglucósidos

Ajuste de dosis y frecuencia. Probablemente, este es el grupo de antibióticos más relacionados con afección de la función renal, por lo que se debe realizar un ajuste de la dosis y frecuencia en pacientes con lesión renal. El riesgo de nefrotoxicidad se correlaciona con la duración de la terapia y los niveles séricos del fármaco, donde lo primero tiene mayor relación con la toxicidad renal. Los ajustes en los cambios en la frecuencia y de dosificación reducirán el acúmulo de fármaco, aumento en la constante de eliminación y retraso en la distribución, se recomienda el esquema de administración diario (64).

Cefalosporinas

Ajuste de frecuencia y dosis según presentación utilizada. La administración óptima de las cefalosporinas está dada por el tiempo en que el porcentaje acumulativo del fármaco sea mayor que la concentración mínima inhibitoria (>40% bacteriostático y >70% bactericida). Las concentraciones óptimas de estos fármacos en el paciente crítico será 4 veces su vida media (64).

Penicilina

Ajuste de dosis y frecuencia. Los pacientes con deterioro de la función renal muestran una relación lineal entre el aclaramiento del fármaco y el aclaramiento de Cr. En casos graves de lesión renal se observa aumento de la vida media de la penicilina. El uso en neonatos con función renal alterada es seguro luego del ajuste de la dosis (64).

Aciclovir

Es el antiviral más utilizado en el período neonatal en casos de infección por Herpes Simplex Virus. Este producto es principalmente excretado por el riñón, la eliminación es tiempo dependiente, lo que determina la posibilidad de usarlo con determinada frecuencia, así como en infusión continua. Su mecanismo de daño renal está dado por el bajo flujo e

hipovolemia, con obstrucción tubular renal, precipitación urinaria y deterioro de la TFG (12,64).

Anfotericina B

Ajuste según TFG. Ampliamente usado en infecciones por *Cándida* spp. Tiene 2 presentaciones: liposomal y dispersión coloidal. Ambos fármacos se consideran seguros en el RNP con LRA (64).

Caspofungina

Utilizada en casos de resistencia farmacológica. Posee baja toxicidad renal, se desconoce la dosis óptima en RN con LRA (64).

Voriconazol

Es un antifúngico de espectro ampliado contra hongos levaduriformes, algunos filamentosos y dismórficos. Su uso no se asocia con deterioro de la función renal, por lo que es un fármaco alternativo en pacientes con deterioro de la función renal. Su utilización para casos de candidiasis diseminada en la población neonatal, especialmente prematuros de bajo BPN, no se ha validado a través de ensayos clínicos. (65,66)

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los inhibidores de la ciclooxigenasa (grupo de AINES) tiene un rol fundamental sobre las prostaglandinas, quienes ayudan a preservar la integridad renal ante situaciones de estrés. La inhibición de la ciclooxigenasa, enzima con alta concentración en el riñón, va a precipitar el deterioro de la función renal, los cuales se manifestarán de forma aguda como hipertensión arterial (HTA), edema, hiponatremia, hipercalemia, acidosis metabólica, nefritis, entre otros. La exposición a AINES en enfermedad renal crónica (ERC) aumenta el riesgo de desarrollar la pérdida sostenida de TFG (68).

Furosemida

Diurético frecuentemente utilizado en diversas condiciones como posterior a cirugía cardíaca, LRA no oligúrica, entre otros (69,71).

La furosemida actúa a nivel del asa de Henle, el mecanismo de acción involucra mejorar el flujo renal que modifica una condición no oligúrica en oligúrica, lo que permite mayor libertad en el manejo de líquidos. Es importante resaltar que la furosemida no modifica el curso de la LRA (71).

Medios de contraste

La nefropatía por medios de contraste se define como un aumento de la Cr sérica mayor a 0.5 mg/dl o más del 25% del basal de Cr en los primeros 3 días posterior a la infusión de este sin otra causa documentada (70). Se desconoce el mecanismo por el cual ocurre, sin embargo, se postulan la toxicidad sobre los TP, producción de radicales libres, así como la hipoperfusión renal (70).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II

El deterioro de la hemodinamia renal puede ser causado por fármacos que regulan el sistema renina-angiotensina, ya que generan un símil de la LRA prerrenal. La fisiopatología de este fenómeno se explica por la interacción entre la angiotensina I y II sobre la vasculatura renal y sistémica que modifican la TFG y controlan el sistema de autorregulación renal, en ausencia de estos mecanismos se altera la perfusión renal. Las alteraciones generadas por ambos fármacos deterioraran la TFG y función renal (68).

Algunos otros fármacos descritos que causan LRA: Inmunoglobulina Intravenosa, sulfadiazina, daptomicina, polimixinas, fenitoína (68).

2.11.2 Estrategias farmacológicas nefroprotectoras

Aunque no existe un fármaco con indicación absoluta para el manejo de la LRA, existen recomendaciones sobre algunos de ellos.

Metilxantinas:

No se recomienda el uso protocolizado de metilxantinas en la población neonatal, sin embargo, diferentes estudios han documentado que la exposición a cafeína reduce el riesgo de desarrollar LRA (46)

La teofilina administrada en RN con asfixia aumenta el gasto urinario y reduce la concentración sérica de Cr, Se cree que este fenómeno ocurre por constricción de la arteriola aferente y la disminución del flujo sanguíneo glomerular causado por la adenosina (46).

Dexmedetomidina

Su administración ha demostrado descenso de la incidencia de LRA en recién nacidos y lactantes. Dentro de sus propiedades farmacológicas que explican la nefroprotección se pueden citar: antiinflamatorio, simpaticolítico y citoprotector, reductor de los niveles circulantes de la endotelina 1 y la renina. Ante falta de estudios no se recomienda su uso generalizado (46).

Esteroides

El uso de hidrocortisona ha mostrado reducción del uso de vasopresores y mayor producción de orina entre los recién nacidos sometidos a cirugía cardíaca. Aunque su mecanismo no está claro, podría relacionarse a los efectos antiinflamatorios. Se ameritan más estudios para su extendido en neonatos con factores de riesgo (46).

Rasburicasa

La hiperuricemia asociada con deshidratación, sepsis con fallo multiorgánico y asfixia puede generar el aumento de ácido úrico que lesiona la función renal. La rasburicasa es una enzima que oxida el ácido úrico a alantoína, con excreción y solubilidad fácil en agua. Con respecto a las ventajas sobre el alopurinol se puede citar que no sólo evita la formación, sino que además disminuye el ácido úrico preexistente y no aumenta precursores de ácido úrico que generan LRA (46).

Otras terapias experimentales

Se está investigando el uso de la fosfatasa alcalina, eritropoyetina, óxido nítrico con azul de metileno (reducción de la lesión TP), vitamina D (antiinflamatorio e inmunomodulador) (46).

2.12 Complicaciones clínicas y su manejo

2.12.1 Manejo hemodinámico

Es imperativo el monitoreo hemodinámico del paciente de alto riesgo o en condición crítica, ya que son más propensos a condiciones de shock, por lo que se debe prever una estrategia de reanimación temprana según el tipo de shock. Dentro de éstas se incluye el uso temprano y la selección correcta del fármaco vasoactivo. El control hemodinámico adecuado tiene como objetivo mantener la hemodinamia sistémica y renal, garantizar la perfusión renal y el transporte/entrega de oxígeno (evitar la hipoperfusión) (72).

2.12.2 Fluidoterapia

El manejo de líquidos es todo un reto para el clínico y debe basarse en el diagnóstico acertado de tipo de lesión renal y las condiciones asociadas, por lo cual el monitoreo de diuresis y peso debe fijarse según la condición del paciente y la causa probable de la LRA. Definir si amerita reanimación con fluidos antes de definir la solución intravenosa apropiada, tanto para reanimación como mantenimiento (hipovolemia o shock). La finalidad de manejo apropiado de líquidos es optimizar el volumen circulante efectivo para promover la autorregulación renal (11,71).

Posterior a la reanimación se busca tener balances neutros o negativos. En los pacientes con baja diuresis o datos de sobrecarga de volumen se debe recomendar calcular los líquidos totales con pérdidas insensibles más diuresis, mientras que en paciente con euvolemia puede considerarse un balance entre ingestas y excretas (11,71).

En la fase poliúrica se debe valorar la reposición de la diuresis con la finalidad de no dar un viraje el tipo de LRA o perpetuarlo. Se ha demostrado que la sobrecarga de líquidos aumenta la mortalidad en el neonato (72)

2.12.3 Electrolitos

Los trastornos electrolíticos son frecuentes, por lo que aporte de electrolitos debe ser individualizado. Para la selección del aporte electrolítico se debe considerar la edad del recién nacido, causa probable de la LRA, diuresis y valores de las pruebas bioquímicas realizadas (72).

Cuando la LRA tiene diuresis aumentada se brinda aporte de sodio de 3-5 mEq/kg/d, el aporte de potasio se suspende inicialmente y según la evolución se puede valorar el reinicio de su aporte. El aporte de los electrolitos restantes se basa en la causa, condición clínica, complicaciones asociadas y estado ácido base entre otras. (11,72).

Trastornos más frecuentes por electrolitos

Hiponatremia: Restringir el aporte de líquidos, si hay sospecha de pérdidas aumentadas se debe valorar la necesidad de su reposición (11,72)

Hipocalcemia: En cuadros sintomáticos administrar calcio intravenoso inmediatamente, de lo contrario, se debe ajustar el aporte diario según valores séricos de calcio iónico (11,72).

Hipercalemia: suspender y restringir el aporte e ingesta de potasio, administrar resinas de intercambio, administración concomitante de gluconato de calcio y en los casos severos utilizar insulina IV (11)

Hiperfosfatemia: Reducir el aporte de fosfatos y uso de productos quelantes (carbonato cálcico, hidróxido de aluminio, entre otros) (73).

2.12.3 Equilibrio ácido base

Una característica frecuente de la LRA es la alteración del estado ácido base. En la gasometría inicial se puede documentar acidosis metabólica dada por el aumento la retención de hidrogeniones. Según el grado de acidemia y acidosis se debe contemplar el uso de bicarbonato IV (1-2 mEq/kg/d) (72).

2.12.4 Terapia diurética

El uso generalizado de terapia diurética no se recomienda de forma sistemática. Puede considerarse en el manejo de condiciones de hipervolemia y/o para aumentar la diuresis en casos de hipercalemia. El uso no controlado de diuréticos puede causar hipovolemia y generar mayor daño renal (72).

Se puede utilizar furosemida tanto en bolos IV (0.5 a 1 mg/kg/dosis) como en infusión continua (0.1 a 1 mg/kg/h). Según la respuesta, se puede valorar el uso de doble terapia (hidroclorotiazida o espironolactona) (72).

2.12.5 Hipertensión arterial

Es una complicación frecuente en el recién nacido con LRA. Dentro de las principales causas de esta se anotan la retención hídrica y de sodio (4,72)

La incidencia de HTA en los RN hospitalizados en condición crítica ha aumentado de forma significativa, esto se asocia a la mejora de en los cuidados de las UCIN. El impacto que tiene este el aumento en la sobrevida se encuentra relacionado de forma directa con complicaciones como la HTA. (4,22,67)

2.13 Terapia de reemplazo renal

El uso de terapia de reemplazo renal en sus diferentes formas son una herramienta de tratamiento cuando las terapias tradicionales fallan para el manejo de líquidos, electrolitos, equilibrio ácido base (72,74).

2.13.1 Diálisis peritoneal

Es la terapia de reemplazo renal más utilizada en neonatos. De forma práctica, el inicio de diálisis está indicado en sobrecarga sintomática de volumen, incapacidad para nutrir al paciente, trastornos electrolíticos refractarios al manejo médico y la uremia sintomática (11,75,76,77,78).

Algunos autores amplían las indicaciones para el inicio y las contraindicaciones para su uso, esto puede simplificar la toma de decisiones al clínico.

Indicaciones (1,7,11,12)

a. Sobrecarga de volumen refractaria o progresiva

- Edema agudo de pulmón
- Hipertensión arterial refractaria

b. Alteraciones hidroelectrolíticas refractarias a tratamiento

- Hiperkalemia grave
- Acidosis metabólica grave
- Hiperfosfatemia o hipocalcemia

- Hiponatremia/hipernatremia

c. Remoción de toxinas

- Urea
- Amonio
- Hiperuricemia severa
- Toxinas endógenas

d. Falla en los tratamientos conservadores

e. Administración de drogas y nutrición restringida por la restricción de líquidos

Contraindicaciones (75)

- Onfalocele
- Hernia diafragmática (parche)
- Gastrosquisis
- Pérdida de superficie de membrana peritoneal

Ventajas y complicaciones

La diálisis peritoneal es la TRR más simple y accesible para uso en neonatos debido a su técnica y acceso fáciles. A diferencia de otros sistemas, evita el uso de catéteres de alto grosor, así como volúmenes elevados dentro del circuito extracorpóreo y anticoagulación. Se recomiendan recambios de 10 mL/kg (74).

Dentro de las complicaciones destaca la peritonitis, principalmente por gérmenes gram positivos, seguidos por gram negativos, por lo que se recomienda que la cobertura antibiótica cubra ambos grupos de bacterias; perforación intestinal; obstrucción o fuga del sitio del catéter; trastornos en el metabolismo de la glucosa. (7,74).

2.13.2 Estrategia de diálisis adicionales

La hemodiálisis es otra modalidad de TRR, utilizada con menor frecuencia en menores de 1 año es. Es una terapia más compleja y con alta morbilidad, su uso se encuentra limitado a centros con alta experiencia. Las principales complicaciones incluyen HTA, retraso psicomotor, hospitalización, morbilidad asociada a los catéteres centrales (7,11)

2.13.3 Trasplante renal

El trasplante renal en neonatos es una opción terapéutica poco viable, los casos reportados en menores de 1 años son escasos y representan todo un reto para los equipos multidisciplinario a cargo (7)

2.14 Complicaciones a largo plazo

El pronóstico del neonato depende de la condición basal, su evolución clínica, duración y causal.

2.14.1 Morbilidad y Mortalidad

Existen múltiples condiciones clínicas que pueden asociarse y que con frecuencia aumentan la morbi-mortalidad en pacientes con LRA. Además, puede condicionar la presentación de complicaciones ulteriores, aumento de estancia hospitalaria, HTA, ERC, mayor riesgo de hemodiálisis (1)

El curso clínico de la LRA aumenta la mortalidad neonatal de un 30% en estadios I y hasta 50% en el estadio III. (13)

2.14.2 Enfermedad renal crónica

La ERC es cada vez más frecuente en el RN, presentar LRA en el período neonatal modifica sustancialmente el riesgo de ERC. Estudios clínicos en modelos animales y humanos evidencian que la tasa de ERC en prematuros sobrevivientes de LRA podía ser hasta de un 66%, sobre todo en RN con MBPN. (22)

Existen condiciones que inducen mayor riesgo de ERC, tales como (22):

- Estadio más alto de LRA
- Recurrencia de episodios de LRA
- Nivel de Cr más alto
- Cantidad de días con Cr >1 mg/dL

Se ha descrito que niños con antecedente de LRA en el período neonatal presentan TFG más bajas, pese a no tener diagnóstico de ERC. Debido al mayor riesgo de HTA se sugiere que la toma de presión arterial debería realizarse de forma más temprana en menores de 2500 g con antecedente de LRA (22).

La recomendación actual dada por KDIGO es que todo RN con antecedente de LRA debe ser sometido a un cribado para ERC al menos 3 meses después del evento (22).

Pese a que no existe un consenso sobre el seguimiento a largo plazo, se sugiere realizar una valoración anual que incluya toma de presión arterial y albuminuria. En menores de alto riesgo se podría agregar un biomarcador sérico como la Cr (22).

2.14.3 Neurodesarrollo

La relación entre alteraciones del neurodesarrollo y el deterioro de la función renal han sido ampliamente estudiada, con énfasis en la ERC. Dentro de los hallazgos más importantes documentados durante la valoración posnatal al primer año de vida, se incluyen: mayor incidencia de deterioro cognitivo, alteraciones auditivas, parálisis cerebral, discapacidad visual (42).

Los factores de riesgo para neurodesarrollo adverso en pacientes con LRA incluyen: menor EG, sexo masculino, gestación múltiple, bajo nivel educativo en la madre, lesión cerebral grave, retinopatía y LRA oligúrica. La LRA no oligúrica es un factor de riesgo independiente para el deterioro cognitivo. Por lo cual, se recomienda seguimiento continuo del neurodesarrollo en todos los pacientes con antecedente de LRA (42).

2. 15 Prevención de la lesión renal aguda

Los pilares de la prevención de la lesión renal inician desde el embarazo, ya diversos factores maternos pueden condicionar el deterioro renal temprano (72).

Se deben identificar perinatalmente los pacientes de riesgo posterior al nacimiento (sospecha), según las condiciones al nacimiento. Estos pacientes deben tener un monitoreo exhaustivo, peso diario, ingestas y excretas, evaluación de la diuresis estricta y los estudios complementarios según la indicación clínica.

Durante el seguimiento neonatal (domiciliar y/o hospitalario) vigilar y controlar aquellas condiciones clínicas que expongan al menor a situaciones que generen deterioro de la función renal como hipotensión, uso vasopresores, fármacos nefrotóxicos, PCA, cardiopatías congénitas, síndrome de dificultad respiratoria, deshidratación por mala técnica de alimentación, entre otras (72). Los pacientes de riesgo requieren (según el

criterio clínico) la realización de evaluaciones bioquímicas: gases arteriales/venosos, función renal (basal y de seguimiento), electrolitos (72)

En el manejo del RN con el diagnóstico de LRA se debe evaluar aspectos sensibles como evitar el uso de nefrotóxicos, calcular el aclaramiento endógeno de Cr, examen general de orina con la medición al azar de electrolitos, nitrógeno uréico, Cr y estudio ultrasonográfico renal (72).

La sumatoria de la historia clínica, exploración física, estratificación del riesgo y estudios complementarios ayuda a definir la etiología probable de la LRA, lo que permitirá resolver la causa de fondo (siempre que sea posible) y manejar sus complicaciones (72).

CAPÍTULO III METODOLOGÍA

3.1 Diseño de la investigación

La presente revisión incluyó una revisión bibliografía disponible sobre LRA, en la cual se eligieron artículos según su relevancia, sin delimitar la antigüedad de estos, con la finalidad de ampliar diversos aspectos de la LRA en el período neonatal.

Dentro de los documentos revisados se incluye literatura proveniente de libros como el Avery & MacDonald's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, consensos de Seneo así como artículos disponibles y filtrados a través de las base de datos Pubmed y SIBDI.

Luego de la selección de la bibliografía se realizó la revisión, transcripción y comparación de la información.

3.2 Criterios de selección

3.2.1 Criterios de Inclusión

Se incluyen revisiones bibliográficas, revisiones sistémicas, metaanálisis indexados
Libros relacionados con enfermedades neonatales indexados

3.2.2 Criterios de exclusión

Artículos que no se lograron obtener completos (sólo resúmenes).

Artículos no indexados

Artículos que incluya población adulta y excluya población pediátrica y neonatal.

3.3 Criterios de búsqueda

Lesión renal aguda en neonatos

Desarrollo renal

Fisiología renal

Balance hidroelectrolítico en el período neonatal

Epidemiología de lesión renal

Factores que modifican la función renal

Lesión renal aguda prerrenal en neonatos

Lesión renal aguda intrínseca

Lesión renal aguda postrenal en neonatos

Biomarcadores de la función renal

Clasificación de la lesión renal aguda

Factores de riesgo para la lesión renal aguda en el neonato

Clasificaciones de la lesión renal aguda

Complicaciones de la lesión renal aguda

Terapia de reemplazo renal en el neonato

CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES

4.1 Conclusiones

1. La definición de lesión renal aguda en el período neonatal deriva de estudios y consensos realizados en la población adulta y pediátrica, la misma ha ameritado diversos estudios para validar su definición y componentes. La LRA indica un fracaso rápido de la función renal que impide mantener el balance hidroelectrolítico asociado al acúmulo de productos de desecho.

2. Las causas fisiopatológicas de LRA en el neonato derivan de factores prenatales, perinatales y posnatales, identificar el período en el que apareció permite al clínico sospechar la posible noxa y dirigir su abordaje.

3. El recién nacido es sometido a diferentes factores que pueden agruparse en 2 grandes grupos: maternos y neonatales; los cuales pueden comprometer la formación, desarrollo y hemodinamia renal.

4. La prevención de la LRA debe ser una consideración básica en todo RN. Las medidas generales del manejo de un RN con LRA pueden resumirse en ofrecer un apropiado soporte hemodinámico; control estricto de líquidos, electrolitos y trastornos ácido base; ajuste y retiro de fármacos nefrotóxicos; terapia diurética cuando esté indicada, manejo de complicaciones asociadas como HTA; así como definir cuando está indicado el uso de terapia de reemplazo renal.

5. La aparición de nuevos biomarcadores en LRA permiten predecir el paciente de riesgo, localizar el sitio de lesión, definir estrategias de manejo e inclusive estimar las complicaciones y secuelas a largo plazo. Se debe valorar que estos cumplan con la definición de un buen biomarcador y ser cautelosos con su uso, ya muchos aún deben validarse en la población neonatal.

6. Se recomienda como esquema de manejo: identificar el paciente de riesgo; realizar una historia clínica (prenatal, perinatal y postnatal) y examen físico exhaustivo; según la sospecha clínica definir cuáles pacientes ameritan estudios de laboratorio para valorar condición metabólica (Cr, electrolitos, gasometría) así como control de ingestas y excretas (diuresis) y monitoreo de peso según lo amerite; realizar estudios de gabinete complementarios (ultrasonido de riñones y vías urinarias); definir naturaleza de la LRA (prerrenal, renal o postrenal); dirigir la conducta terapéutica según la clasificación anterior.

4.2 Recomendaciones Finales

1. Seleccionar en conjunto una definición estandarizada de LRA que se ajuste a las condiciones de la unidad y permita unificar criterios sobre políticas de prevención, factores de riesgo en el RN y las conductas a seguir en el manejo de un neonato con LRA.
2. La LRA es una entidad con una alta incidencia en las UCIN, por lo que se debe tener presente su diagnóstico y realizar tamizajes pasivos y activos.
3. Realizar una valoración minuciosa de RN con LRA que permita establecer posibles secuencias sobre la etiología y tipo de lesión generada.
4. Identificar un neonato con LRA permitirá establecer la terapéutica adecuada y estimar complicaciones en el recién nacido con LRA (morbilidad, mortalidad, costos y desarrollo).
5. Realizar los estudios médicos indicados según la sospecha clínica que permitan confirmar el diagnóstico de LRA y su manejo integral.
6. Promover la educación continua de personal de UCIN sobre la LRA, permite el manejo homogéneo e integral del RN con LRA por parte de los actores involucrados.
7. Manejar de forma sistemática tanto los algoritmos de riesgo, diagnóstico y manejo del RN con LRA.
8. Mantener una comunicación fluida y bidireccional entre la familia del menor y el personal de la UCIN.
9. Realizar sesiones multidisciplinarias informativas que involucren al personal de UCIN y equipos de apoyo en el manejo del neonato, que permitan conversar sobre aciertos y oportunidades de mejora en el paciente.

CAPÍTULO V. BIBLIOGRAFÍA

1. Bauer A, Harer M. Acute Kidney Injury in the Preterm Neonate. En Topical Collection on Nephrology - Neonatal AKI. Curr Treat Options Peds. Publicado en línea 28 de junio, 2018. DOI 10.1007/s40746-018-0137-9.
2. Viswanathan S, Manyam B, Azhibekov T. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatr Nephrol* (2012) 27:303–311. DOI: 10.1007/s00467-011-1977-8.
3. Gallo D, A. de Bijl-Marcusa K, Alderliesten T et al. Early Acute Kidney Injury in Preterm and Term Neonates: Incidence, Outcome, and Associated Clinical Features. *Neonatology* 2021; 118:174–179. DOI: 10.1159/000513666.
4. Comité Nacional de Nefrología (2018-2019). Consenso de lesión renal aguda en el recién nacido (Acute kidney injury in the newborn: a consensus statement). *Arch Argent Pediatr*. 2020 Feb;118(1): S50-S58. Spanish. doi: 10.5546/aap. 2020.S50. PMID: 31984721.
5. Jetton J, Boohaker L, Sethi S et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicenter, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. Publicado en línea. 07 de Septiembre, 2017. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X.
6. Chaitanya Bansal S, Somashekhar Nimbalkar A, Kungwani A. Clinical Profile and Outcome of Newborns with Acute Kidney Injury in a Level 3 Neonatal Unit in Western India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017 Mar, Vol-11(3): SC01-SC04.
7. Askenazi D, Selewski D, Willig L, Warady B. Lesión renal aguda e insuficiencia renal crónica. En Gleason C. Avery: Enfermedades del recién nacido. 10ma edición. España: Elsevier; 2019. p. 1280-1300.
8. Ruiz Campillo C, Cruz Gual A, Gómez Grau M. Valoración de la función renal. Insuficiencia renal aguda. Síndrome nefrótico congénito. España: SENE0; 2023 Actualizado: Junio, 2023; Citado 15 marzo 2024. Disponible en: <https://www.seneo.es/index.php/publicaciones/protocolos-de-la-seneo-2023>

9. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Apr;22(2):90-97. doi: 10.1016/j.siny.2016.12.001. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28034548; PMCID: PMC5373985.
10. Gul R, Anwar Z, Sheikh M, Salamat A, Iqbal S, Saleem F, Fatima S. Neonatal AKI profile using KDIGO guidelines: A cohort study in tertiary care hospital ICU of Lahore, Pakistan. *Front Pediatr.* 2022 Dec 7; 10:1040077. doi: 10.3389/fped.2022.1040077. PMID: 36568426; PMCID: PMC9768174.
11. Yanik M, Askenazi D, Ambalavanan N. Acute Kidney Injury in Neonates. *NeoReviews* 2015. Vol.16 No.10.
12. Selewski D, Charlton J et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2015. Volume 136, number 2. DOI: 10.1542/peds.2014-3819.
13. Pantoja-Gómez et al. Clinical course of neonatal acute kidney injury: multi-center prospective cohort study. *BMC Pediatrics* (2022) 22:136. DOI: 10.1186/s12887-022-03200-w.
14. Rehman S, Ahmed D. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter. [Updated 2023 Aug 8 cited 2023 March 03]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547747/>
15. Benz-Bohm, G. (2001). Urinary Tract Embryology, Anatomy and Anatomical Variants. In: Fötter, R. (eds) *Pediatric Uroradiology. Medical Radiology.* Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-56484-0_5
16. Upadhyay KK, Silverstein DM. Renal development: a complex process dependent on inductive interaction. *Curr Pediatr Rev.* 2014;10(2):107-14. doi: 10.2174/157339631002140513101950. PMID: 25088264.
17. Pérez González E, Marín Serra J. Evaluación de la función renal en el recién nacido. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:43-60.
18. McAleer I. Desarrollo renal. En Gleason C. Avery: Enfermedades del recién nacido. 10ma edición. España: Elsevier; 2019. p. 1238-1249
19. Ryan D et al., Development of the Human Fetal Kidney from Mid to Late Gestation in Male and Female Infants, *EBioMedicine* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.12.016>

20. Jochum F, et al., ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes, *Clinical Nutrition* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.948>
21. Wright C, Posencheg M, Seri I, Evans J. Líquidos, electrolitos y equilibrio acidobásico. En Gleason C. Avery: Enfermedades del recién nacido. 10ma edición. España: Elsevier; 2019. p. 368-389.
22. Coleman C, Tambay Perez A, Selewski DT and Steflík HJ (2022) Neonatal Acute Kidney Injury. *Front. Pediatr.* 10:842544. DOI: 10.3389/fped.2022.842544.
23. Starr MC, Menon S. Neonatal acute kidney injury: a case-based approach. *Pediatr Nephrol.* 2021 Nov;36(11):3607-3619. doi: 10.1007/s00467-021-04977-1. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33594463.
24. ElHassan N and Kaiser JR. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* 2011; 12; e130-e140.
25. Jagadish C Das. Fluid and electrolyte homeostasis in newborn baby *J Bangladesh Coll Phys Surg* 2008; 26:39-45.
26. Sulemanji, M., & Vakili, K. (2013). Neonatal renal physiology. *Seminars in Pediatric Surgery*, 22(4), 195–198. doi: 10.1053/j.sempedsurg.201
27. Bathia J. Fluid and electrolyte management in the very low birth weight neonate. *Journal of Perinatology* 2006; 26: S19–S21
28. Oh, William. Fluid and Electrolyte Management of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics and Neonatology* (2012) 53, 329e333. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.08.010>
29. John M. Lorenz. Fluid and Electrolyte Therapy in the Very Low-birthweight Neonate. *NeoReviews* 2008; 9; e102-e108.
30. García Pérez C, Cordero Gomzález G. Función renal en el recién nacido. *Perinatología y Reproducción Humana.* 2011 Jul-Sept; 25(3):161-168.
31. Flynn JT. The hypertensive neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Oct;25(5):101138. doi: 10.1016/j.siny.2020.101138. Epub 2020 Jul 12. PMID: 33223015.
32. Monteverde ML. Injuria renal aguda. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2019; 39 (2): 134-48.
33. Momtaz HE, Sabzehei MK, Rasuli B, Torabian S. The main etiologies of acute kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit. *J Clin Neonatol.*

2014 Apr;3(2):99-102. doi: 10.4103/2249-4847.134691. PMID: 25024976; PMCID: PMC4089136.

34. Steflik HJ, Charlton JR, Briley M, Selewski DT, Gist KM, Hanna MH, Askenazi D, Griffin R; Neonatal Kidney Collaborative. Neonatal nephrotoxic medication exposure and early acute kidney injury: results from the AWAKEN study. *J Perinatol.* 2023 Aug;43(8):1029-1037. doi: 10.1038/s41372-023-01684-7. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37100984; PMCID: PMC10725773.

35. Gohiya P, Nadkarni J, Mishra M, Study of Neonatal Acute Kidney injury based on KDIGO criteria, Pediatrics and Neonatology, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.08.009>

36. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* (2012) 2, 4; doi:10.1038/kisup.2012.4

37. Cleper R, Shavit I, Blumenthal D, Reisman L, Pomeranz G, Haham A, Friedman S, Goldiner I, Mandel D. Neonatal acute kidney injury: recording rate, course, and outcome: one center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Oct;32(20):3379-3385. doi: 10.1080/14767058.2018.1463985. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29635946.

38. Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatr Nephrol.* 2019 Jun;34(6):1129-1139. doi: 10.1007/s00467-019-4194-5. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30706125.

39. Guillet R, Selewski DT, Griffin R, Rastogi S, Askenazi DJ, D'Angio CT; Neonatal Kidney Collaborative. Relationship of patent ductus arteriosus management with neonatal AKI. *J Perinatol.* 2021 Jun;41(6):1441-1447. doi: 10.1038/s41372-021-01054-1. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33875795; PMCID: PMC8238821.

40. Coggins SA, Laskin B, Harris MC, Grundmeier RW, Passarella M, McKenna KJ, Srinivasan L. Acute Kidney Injury Associated with Late-Onset Neonatal Sepsis: A Matched Cohort Study. *J Pediatr.* 2021 Apr; 231:185-192.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.023. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33340552.

41. Gorga, S.M., Murphy, H.J. & Selewski, D.T. An Update on Neonatal and Pediatric Acute Kidney Injury. *Curr Pediatr Rep* 6, 278–290 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40124-018-0184-5>.

42. Chen CC, Chu CH, Lin YC, Huang CC. Neurodevelopment After Neonatal Acute Kidney Injury in Very Preterm-Birth Children. *Kidney Int Rep.* 2023 Jul 3;8(9):1784-1791. doi: 10.1016/j.ekir.2023.06.020. PMID: 37705902; PMCID: PMC10496073.
43. Bakhoun CY, Basalely A, Koppel RI, Sethna CB. Acute kidney injury in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Oct;32(19):3185-3190. doi: 10.1080/14767058.2018.1459553. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29631454.
44. Evans RE, Peterson J, Kim J and Mahaveer A (2023) How to know when little kidneys are in trouble: a review of current tools for diagnosing AKI in neonates. *Front. Pediatr.* 11:1270200. doi: 10.3389/fped.2023.1270200
45. Bonilla Cabana Estefanie¹; Ramírez Sandí Larisa²; Rojas Masís Paulina³ y Zúñiga Alemán Braulio. Enterocolitis neurotizaste. *Revista Medicina Legal De Costa Rica.* 2020 septiembre. Vol. 37 (2):163-170
46. Kupferman, J.C., Yitayew, M. & Rastogi, S. Acute Kidney Injury in Term Neonates. *Curr Treat Options Peds* 4, 386–403 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40746-018-0138-8>
47. Barrio H, Herrero G, Molina M, López M, Ponferrada R, del Pozo García G, Robinot C. Trombosis venosa renal neonatal: diagnóstico precoz con ecografía Doppler y secuelas a largo plazo [Neonatal renal vein thrombosis: early diagnosis using Doppler ultrasonography and long-term sequelae]. *Radiologia.* 2009 nov - dec;51(6):583-90. Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2009.02.008. PMID: 19595392.
48. Ricci Z, Ronco C. Neonatal RIFLE. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Sep;28(9):2211-4. doi: 10.1093/ndt/gft074. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23625973. (4).
49. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol.* 2014 Sep;41(3):487-502. doi: 10.1016/j.clp.2014.05.001. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25155722
50. Zaffanello M, Antonucci R, Cuzzolin L, Cataldi L, Fanos V. Early diagnosis of acute kidney injury with urinary biomarkers in the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22 Suppl 3:62-6. doi: 10.1080/14767050903180940. PMID: 19718591.
51. Kavanaugh KJ, Jetton JG, Kent AL. Neonatal Acute Kidney Injury: Understanding of the Impact on the Smallest Patients. *Crit Care Clin.* 2021 Apr;37(2):349-363. doi: 10.1016/j.ccc.2020.11.007. PMID: 33752860.

52. Barreto R, Guevara M. Biomarcadores de insuficiencia renal: un «trending topic» en cirrosis [Biomarkers of acute kidney injury: a « trending topic » in cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun-Jul;36(6):407-21. Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2013.03.001. Epub 2013 May 25. PMID: 23711912.
53. Montañés Bermúdez, R., Gràcia Garcia, S., Fraga Rodríguez, G. M., Escribano Subias, J., Díez de los Ríos Carrasco, M. J., Alonso Melgar, A., & García Nieto, V. (2014). Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *Anales de Pediatría*. Barcelona; Vol 80(5): 326.e1–326.e13. doi:10.1016/j.anpedi.2013.06.013
54. Allegaert K, Mekahli D, van den Anker J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(15):1833-8. DOI: 10.3109/14767058.2014.969236.
55. Hidayati EL, Utami MD, Rohsiswatmo R, Tridjaja B. Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jan;36(1):181-186. DOI: 10.1007/s00467-020-04668-3.
56. Hidayati EL, Utami MD, Rohsiswatmo R, Tridjaja B. Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr Nephrol*. 2021 Jan;36(1):181-186. doi: 10.1007/s00467-020-04668-3. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32594242.
57. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON. Reference intervals of serum cystatin C for determining cystatin C-based glomerular filtration rates in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Oct;26(15):1474-8. doi: 10.3109/14767058.2013.789844. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23528044.
58. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018 Nov-Dec;23(6):424-431. doi: 10.5863/1551-6776-23.6.424. PMID: 30697127; PMCID: PMC6336181.
59. Abdullah, Kadam P, Yachha M, Srivastava G, Pillai A, Pandita A. Urinary beta-2 microglobulin as an early predictive biomarker of acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr*. 2022 Jan;181(1):281-286. doi: 10.1007/s00431-021-04205-w. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34279716.

60. Askenazi DJ, Koralkar R, Levitan EB, Goldstein SL, Devarajan P, Khandrika S, Mehta RL, Ambalavanan N. Baseline values of candidate urine acute kidney injury biomarkers vary by gestational age in premature infants. *Pediatr Res.* 2011 Sep;70(3):302-6. doi: 10.1203/PDR.0b013e3182275164. PMID: 21646940; PMCID: PMC3152663.
61. Zhang Y, Zhang B, Wang D, Shi W, Zheng A. Evaluation of Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Asphyxiated Full-Term Newborns: A Case-Control Study. *Med Princ Pract.* 2020;29(3):285-291. doi: 10.1159/000503555. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31536999; PMCID: PMC7315142.
62. Libório AB, Branco KM, Torres de Melo Bezerra C. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:601568. doi: 10.1155/2014/601568. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24734236; PMCID: PMC3964763.
63. Kelahan LC, Desser TS, Troxell ML, Kamaya A. Ultrasound Assessment of Acute Kidney Injury. *Ultrasound Q.* 2019 Jun;35(2):173-180. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000389. PMID: 30300324.
64. Minotti C, Barbieri E, Doni D, Impieri C, Giaquinto C, Doná D. Anti-infective Medicines Use in Children and Neonates with Pre-existing Kidney Dysfunction: A Systematic Review. *Front Pediatr.* 2022 Apr 26;10: 868513. doi: 10.3389/fped.2022.868513. PMID: 35558367; PMCID: PMC9087830.
65. Lilly CM, Welch VL, Mayer T, Ranauro P, Meisner J, Luke DR. Evaluation of intravenous voriconazole in patients with compromised renal function. *BMC Infect Dis.* 2013 Jan 16; 13:14. doi: 10.1186/1471-2334-13-14. PMID: 23320795; PMCID: PMC3584958.
66. Carvajal LF, Gómez H, Garcés CG, Ruz MA. Uso de voriconazol en el período neonatal. Reporte de dos casos. *Iatreia.* 2011. Vol. 24 (2): 191-196. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v24n2/v24n2a08.pdf>
67. Patel M, Hornik C, Diamantidis C, Selewski DT, Gbadegesin R. A reappraisal of risk factors for hypertension after pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2024 May;39(5):1599-1605. doi: 10.1007/s00467-023-06222-3. Epub 2023 Nov 21. PMID: 37987863; PMCID: PMC10947822.

68. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci.* 2003 Jun;325(6):349-62. doi: 10.1097/00000441-200306000-00006. PMID: 12811231.
69. Taber SS, Mueller BA. Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin.* 2006 Apr;22(2):357-74, viii. doi: 10.1016/j.ccc.2006.02.003. PMID: 16678005.
70. Aguirre Caicedo Marcelo. Nefropatía por medios de contraste. *Acta Med Colomb [Internet].* 2007 June [cited 2024 Apr 29] ; 32(2): 68-79. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482007000200005&lng=en.
71. Ortega PJ, Sanahuja JL, Álvarez O, Zamora I. Insuficiencia renal aguda en el periodo neonatal. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología.* España: Asociación Española de Pediatría; 2008. (Actualizado 2008, citado 08 marzo 2024). Disponible en <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/43.pdf>
72. Antón Gamero M, Fernández Escribano A. Daño renal agudo. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:405-21. (Actualizado 2022, citado 11 marzo 2024) Disponible en <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/43.pdf>
73. Carretero Colome M. Hiperfosfatemia: Tratamiento. *Actualidad científica. Avances farmacológicos.* 2009;28(2):6162. Disponible en: [file:///Users/meducr/Downloads/13132750%20\(1\).pdf](file:///Users/meducr/Downloads/13132750%20(1).pdf)
74. Yildiz N, Erguven M, Yildiz M, Ozdogan T, Turhan P. Acute peritoneal dialysis in neonates with acute kidney injury and hypernatremic dehydration. *Perit Dial Int.* 2013 May-Jun;33(3):290-6. doi: 10.3747/pdi.2011.00211. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23123669; PMCID: PMC3649898.
75. Hijazi R, Abitbol CL, Chandar J, Seeherunvong W, Freundlich M, Zilleruelo G. Twenty-five years of infant dialysis: a single center experience. *J Pediatr.* 2009 Jul;155(1):111-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.007. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19324367.
76. Gajardo M, Cano F. ABC de la diálisis peritoneal en pediatría [ABC of the peritoneal dialysis in pediatrics]. *Rev Chil Pediatr.* 2020 Apr;91(2):265-274. Spanish. doi: 10.32641/rchped.v91i2.1242. PMID: 32730548.
77. Nourse P, Cullis B, Finkelstein F, Numanoglu A, Warady B, Antwi S, McCulloch M. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 Update (paediatrics).

Perit Dial Int. 2021 Mar;41(2):139-157. doi: 10.1177/0896860820982120. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33523772.

78. Noh J, Kim CY, Jung E, Lee JH, Park YS, Lee BS, Kim EA, Kim KS. Challenges of acute peritoneal dialysis in extremely-low-birth-weight infants: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2020 oct 19;21(1):437. doi: 10.1186/s12882-020-02092-1. PMID: 33076845; PMCID: PMC7570022.

79. Boer D, de Rijke Y, Hop W et al. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol* (2010) 25:2107–2113 DOI 10.1007/s00467-010-1533-y

**AUTORIZACIÓN PARA DIGITALIZACIÓN Y COMUNICACIÓN PÚBLICA DE TRABAJOS
FINALES DE GRADUACIÓN DEL SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Nancy Chavarría Arana, con cédula de identidad 503500264, en mi condición de autor del TFG titulado Lesión Renal Aguda en el período neonatal: revisión bibliográfica de la evidencia

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

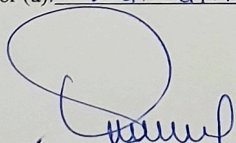
Nombre Completo: Nancy Chavarría Arana

Número de Carné: A41978 Número de cédula: 503500264

Correo Electrónico: meducr@gmail.com / nancy.chavarría@ucr.ac.cr

Fecha: 22 abril 2024 Número de teléfono: 83920408 / 22455319

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Patricia Bolaños Azofeifa


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.