Conexión pediátrica
Actualizaciones
Vol 1 : 3 Invierno 2008

Insuficiencia Renal Aguda Neonatal

Hipoxemia Neonatal

Autores
Dr. Dres. Jorge R. Ferraris[1] y Alejandro Jenik[2]

[1]Servicio de Nefrología
[2] Servicio de Neonatología.
Departamento de Pediatría
Hospital Italiano de Buenos Aires

Correspondencia Dr. Jorge Ferraris ◆ e-mail: jorge.ferraris@hospitalitaliano.org.ar

RESUMEN
En las terapias intensivas neonatales, 1 de cada 4 pacientes tienen insuficiencia renal aguda. Las causas más importantes son la hipoxia perinatal, la sepsis, las iatrogénicas y las cirugías (en especial, las cardiovasculares). En esta revisión definiremos la insuficiencia renal aguda en el recién nacido y los factores hemodinámicos que actúan sobre la función renal en estos pacientes. Se pondrá especial énfasis en la insuficiencia renal aguda secundaria a hipoxia perinatal, en la que describiremos la fisiopatología, la prevención y su tratamiento.

Palabras clave insuficiencia renal aguda, neonatos, hipoxemia

Introducción

La insuficiencia renal aguda (IRA) neonatal es un síndrome caracterizado por un rápido deterioro de la función renal, que da como resultado la acumulación de desechos de nitrógeno como la urea y la creatinina. Este síndrome abarca una variedad de enfermedades renales y extrarenales clasificadas en la **Tabla 1**. Operativamente, la definición de IRA incluye en los recién nacidos (RN): 1) IRA prerrenal (85%) revertida inmediatamente al mejorar la perfusión renal 2) IRA intrínseca (12%), por daño tubular y/o glomerular y/o vascular y 3) IRA post-renal (3%), que mejora rápidamente al desaparecer la obstrucción [1]. La IRA se presenta entre el 8% y 24% de los pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos y neonatales [2]. Esta cifra subestima la verdadera incidencia, ya que la IRA no-oligúrica no está incluida en la estadística.

Tabla 1. Etiología de la Insuficiencia Renal Aguda (IRA)

Síndrome	Mecanismo	Causas
IRA Prerrenal	Hipoperfusión	Hemorragias fetales neonatales Septicemia Deshidratación Enterocolitis necrotizante con tercer espacio Asfixia, Hipoxemia Perinatal Síndrome de distrés respiratoria (SDR) Insuficiencia cardíaca severa Enfermedad cardíaca cianótica severa Parto traumático Daño del SNC / Hemorragia intraventricular Obstrucción intrauterina del cordón umbilical Hipotermia Drogas (IECA, inhibidores de las PGs, tolazoline, D-tubocurarina / pancuronio; Fármacos nefrotóxicos: aminoglucósidos, anfotericina, medio de contraste radiológicos) Iatrogénicas: ARM, cateterización de vena / arteria renal Cierre de los defectos congénitos de la pared abdominal
IRA Intrínseca	Necrosis Tubular	Todas las causas prerrenales que se mantengan
	Daño Estructural Congénito	Displasia / Hipoplasia Renal Displasia multiquística Agenesia renal Disgenesia tubular renal Inmadurez glomerular

		Oligomeganefronia (IRA + retardo de crecimiento intrauterino + oligoamnios severo) Poliquistosis renal
	Alteraciones Cromosómicas	Síndrome nefrótico congénito (Esclerosis mesangial difusa, Síndrome nefrótico congénito (tipo finlandés).
	Alteraciones de la Coagulación	Trombosis de la arteria / vena renal Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico (típico o atípico)
	Infecciones	CMV, Hepatitis, Rubéola, Toxoplasmosis, Sífilis, Candidiasis, Pielonefritis
	Obstrucción Intrarrenal	Ácido Úrico Mioglobinuria Hemoglobinuria
	Citotoxicidad	Aminoglucósidos, anfotericina, vancomicina, medios de contraste, drogas administradas durante el embarazo (IECA, indometacina)
IRA Post-renal	Obstrucción	Malformaciones de la uretra (válvulas), del pene Reflujo vesicoureteral severo Obstrucción uretro-pélvica (en riñón único o bilateral) Megauréter bilateral Vejiga neurogénica

Definiciones

IRA neonatal

La definición de IRA neonatal se basa en la concentración plasmática de la creatinina. En un RN de término, la IRA se debe sospechar cuando la creatinina plasmática es > 1,5 mg/dl durante las primeras 24-48 hs, mientras que la función de la madre es normal. Un aumento de la creatinina plasmática de ≥ 0,3 mg/dl por día también fue propuesto para mejorar la definición de IRA durante los primeros días de vida [3]. En los RN pretérmino, la creatinina plasmática refleja, además de la filtración glomerular (FG), la reabsorción tubular de creatinina [4]. Por ello, en los RN pretérmino la IRA se da cuando existe un aumento de la creatinina plasmática de > 0,5 mg/dl del día 0 al 1, y de ≥ 0,3 mg/dl por día durante la primera semana de vida [5].

Para el diagnóstico de IRA en la práctica clínica se utiliza la medición diaria de la creatinina plasmática. Debe ser sospechada cuando la creatinina aumenta, tanto en RN de término como en pretérmino, o no disminuye en la primera semana en los RN de término (**Tabla 2**).

Tabla 2. Niveles de creatinina sérica durante el período neonatal

	Edad postnatal (días de vida)				
Edad gestacional (semanas)	**2**	**7**	**14**	**21**	**28**
≤ 28	1,31 a (1,77) b	0,95 (1,31)	0,81 (1,17)	0,68 (1,06)	0,66 (0,94)
29-32	1,18 (1,60)	0,94 (1,40)	0,78 (1,14)	0,67 (1,03)	0,59 (0,97)
33-36	1,5 (1,47)	0,77 (1,25)	0,62 (1,02)	0,57 (0,99)	0,40 (0,68)
37-42	0,5 (1,27)	0,56 (0,96)	0,43 (0,65)	0,40 (0,62)	0,34 (0,54)

a = Media.
b = Límite superior (intervalo de confianza > 95%).

Oliguria y Anuria

Oliguria se define como una diuresis de 0,5 ml/kg/hora luego del primer día de vida en un RN de término y pretérmino. Se debe tener en cuenta que, en un RN de término, la primera micción se puede atrasar hasta las 24 hs de vida (10% de los RN). Los RN pretérmino pueden tener una fase oligúrica inicial que se resuelve espontáneamente durante los primeros días de vida. Anuria es la falta completa de eliminación de orina [3].

Como ya señalamos, la definición de IRA se basa en la disfunción renal medida por la creatinina plasmática, ya que entre el 60% y 70% de los RN con IRA tienen IRA no-oligúrica, en especial a la IRA secundaria a asfixia neonatal.

Aspectos Hemodinámicos del Riñón Neonatal

Debido a que en la mayoría de los casos la IRA es secundaria a hipoperfusión renal, discutiremos los mecanismos vasoreguladores que operan en el riñón sano de los RN.

La función renal está caracterizada por una baja filtración glomerular (FG), resultado de una baja presión arterial media (PAM), con un bajo flujo sanguíneo renal (FSR) y una resistencia vascular renal elevada (RVR), así como un área de FG reducida. La nefrogénesis termina en la semana 34; mientras ésta ocurre, la FG aumenta lentamente. Luego del nacimiento, la FG aumenta muy rápidamente debido a: 1) aumento de la PAM y de la presión hidrostática intraglomerular 2) disminución marcada de la RVR 3) redistribución intrarenal del FSR desde los glomérulos yuxtaglomerulares a los nefrones corticales; por ello, hay un aumento de la superficie de filtración junto con el incremento del tamaño glomerular.

La FG del RN es baja, tanto en términos absolutos como cuando es corregida a la superficie corporal (1,73 m²) (**Tabla 3**). Esta situación única del RN explica la vulnerabilidad de la función renal en la temprana vida extrauterina. Para asegurar una adecuada presión de filtración, mantenida ante la mayoría de las condiciones patofisiologicas, existe un delicado equilibrio entre fuerzas vasoconstrictoras y vasodilatadoras [6].

Tabla 3. Filtración glomerular en el recién nacido

Recién nacidos < 34 semanas de edad gestacional		
2-8 días de vida	11 ml/min/1,73 m²	Rango: 11-15 ml/min/1,73 m²
4-28 días de vida	20 ml/min/1,73 m²	Rango:15-28 ml/min/1,73 m²
30-90 días de vida	50 ml/min/1,73 m²	Rango: 40-65 ml/min/1,73 m²
Recién nacidos > 34 semanas de edad gestacional		
2-8 días de vida	39 ml/min/1,73 m²	Rango: 17-60 ml/min/1,73 m²
4-28 días de vida	47 ml/min/1,73 m²	Rango: 26-68 ml/min/1,73 m²
30-90 días de vida	58 ml/min/1,73 m²	Rango: 30-86 ml/min/1,73 m²
1-6 meses de vida	77 ml/min/1,73 m²	Rango: 39-114 ml/min/1,73 m²
6-12 meses de vida	103 ml/min/1,73 m²	Rango: 49-157 ml/min/1,73 m²
12-19 meses de vida	127 ml/.min/1,73 m²	Rango: 62-191 ml/min/1,73 m²
24 meses - adultos	127 ml/min/1,73 m²	Rango: 89-165 ml/min/1,73 m²

Vasoconstricción

La vasoconstricción de la arteriola eferente es el mecanismo que permite una FG adecuada a pesar de la baja PAM, en la cual juegan un rol importante los siguientes factores:

1. El sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) presenta una elevada actividad durante el período neonatal, con mayor actividad de la renina plasmática, de la expresión del gen de la renina y de la expresión del receptor de la angiotensina II que en los adultos. Ello explica la gran sensibilidad de los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) en comparación con los adultos [7].
2. El segundo factor vasoconstrictor es la endotelina (ET). Se encuentra elevada en la orina del RN de término y en el pretérmino. El número de receptores de ET también es más elevado en los RN que en los adultos [8].
3. El sistema simpático de inervación renal transmite estímulos vasoconstrictores durante la transición de la vida fetal a la extrauterina [9]. Además, actúa estimulando la secreción de renina.

Vasodilatación

Las sustancias vasoactivas que tienen importancia son:

1. Factor atrial natriurético (FAN) está elevado durante los primeros días de vida y disminuye en la segunda semana. Los altos niveles de FAN están involucrados en reducir la expansión del líquido extracelular del feto y del RN [10.]
2. El péptido bradicinina, producido por la calicreina (enzima) en el túbulo renal, tiene acciones diuréticas y vasodilatadoras. El aumento de la calicreina en el RN produce un aumento del FSR [11].
3. Los RN tienen niveles elevados de prostaglandinas (PGs) vasodilatadoras que se contraponen al estado vasoconstrictor en la microcirculación renal. Su acción se ve afectada cuando se administran inhibidores de su síntesis, como la indometacina, para la corrección del conducto arterioso permeable. La acción de las PGs es esencial cuando, en condiciones patológicas, las fuerzas vasoconstrictoras están estimuladas, como en la insuficiencia cardíaca. [12].
4. Otras moléculas como el óxido nítrico derivado del endotelio y la adrenomodulina tienen actividad vasodilatadora; disminuyen la RVR y aumentan el FSR [13].

Diagnóstico de la IRA

La diferenciación entre los distintos tipos de IRA del RN se realiza en base a:

1) ***Datos de la Historia Clínica y del Examen Físico.*** Se debe obtener información sobre antecedentes familiares (malformaciones renales y/o urológicas, poliquistosis renal, diabetes insípida), características del embarazo y del parto (infecciones, medicaciones), tamaño de la placenta, cantidad de líquido amniótico, ecografías prenatales y puntaje de Apgar. El oligoamnios puede ser una manifestación de uropatía obstructiva, poliquistosis renal, aplasia/displasia, o deterioro de la función renal fetal por insuficiencia placentaria con retardo del crecimiento intrauterino. Los RN que nacen con oligoamnios pueden presentar hipoplasia pulmonar, anormalidades de pies y manos, fascie de Potter (hipertelorismo, orejas de implantación baja, inclinación mongoloide de los ojos, pliegue debajo del labio inferior y mentón hundido). El examen físico debe evaluar el número de arterias umbilicales, ya que una sola se asocia a anormalidades renales. La presencia de hipospadia, en especial cuando el meato se encuentra en la mitad o en la base del pene, sugiere malformaciones de las vías urinarias. Otras malformaciones como las cardíacas, más aun cuando se asocian a extracardíacas, aumentan la incidencia de anormalidades renales entre un 9% a un 39%. En varones, la observación del chorro miccional débil o en goteo puede indicar la existencia de obstrucción urinaria baja. En la palpación bimanual del abdomen, aprovechando la hipotonía muscular, es posible palpar los riñones en el RN de término con un tamaño normal de 4,5 x 2,5 cm. El 55% de las masas abdominales se asocian a causas nefrourológicas.

2) ***Estudios Complementarios.*** Además del dosaje de creatinina plasmática (base de la definición de IRA), el análisis de orina y la ecografía renal nos orientan al diagnóstico de IRA. Con respecto al análisis de orina, existen 3 posibilidades: a) densidad urinaria ≥ 1010 y sedimento de orina normal (sin hematuria ni proteinuria) sugieren IRA prerrenal b) densidad urinaria < 1010 y sedimento urinario normal sugieren IRA intrínseca (NTA) c) densidad urinaria variable con sedimento patológico (hematuria glomerular, proteinuria, leucocitos) sugiere síndromes nefríticos, nefróticos, trombosis vascular, nefropatías intersticiales o con cristaluria y/o bacteruria sugiere patología obstructiva.
   a) En la IRA prerrenal la ecografía renal es normal. En la IRA intrínseca existe aumento del tamaño renal, de la ecogenicidad de las pirámides y poca diferenciación corticomedular. La ecografía es fundamental para el diagnóstico de la IRA post-renal: uropatías obstructivas, malformaciones renales y masas abdominales. La ecografía doppler permite el estudio del flujo sanguíneo y de las estructuras vasculares; es de utilidad para el diagnóstico de las trombosis vasculares.

3) ***Índices Urinarios.*** Son de utilidad para la diferenciación entre IRA prerrenal e IRA intrínseca (NTA). Se basan en que en esta última se altera el

mecanismo de concentración urinaria (densidad urinaria y/o osmolaridad o la relación entre la concentración de urea y/o creatinina en plasma y orina) y la disminución de la reabsorción tubular de Na debido a la NTA (evidenciados por el aumento de Na urinario y mayor EFNa). Estos índices se deben obtener antes de la expansión con solución fisiológica y la administración de diuréticos (**Tabla 4**). Sin duda, con un buen estudio clínico (anamnesis y examen físico), estudios de análisis de orina, ecografía renal y abdominal e índices urinarios se está en condiciones de diagnosticar los 6 síndromes relacionados con la IRA (**Tabla 5**).

Tabla 4. Índices urinarios y síndromes de hipoperfusión renal en RN

Mecanismos Patogénicos	Síndrome	Volumen Urinario	Concentración Urinaria	FENa [1]	Relación (urea) Orina/plasma	Reversibilidad
Hipoperfusión Cortical	IRA Prerrenal	< 0,5 ml/kg/h	> 1010 [2] > 600 a[3] / > 400 b[3]	< 2,5 a < 5,0 b	> 10	Inmediata
Hipoperfusión Medular	Síndrome Intermedio º	Variable	< 1010 [2] < 600 a[3] / < 400 b[3]	< 2,5 a < 5,0 b	5-10	1-3 días
Isquemia Medular (NTA)	IRA No Oligúrica	> 0,5 ml/kg/h	< 1010 [2] < 600 a[3] / < 400 b[3]	> 2,5 a > 5,0 b	< 5	1 semana
	IRA Oligúrica	< 0,5 ml/kg/h				
Isquemia Cortical	Necrosis Parcial	< 0,5 ml/kg/h	< 1010 [2] < 600 a[3] / < 400 b[3]	> 2,5 a > 5,0 b	< 5	Impredecible
	Necrosis Total	Anuria	Habitualmente No Disponible			No Recuperación

º Zona "gris" entre IRA prerrenal y NTA. a= RN de término. b= RN pretérmino

[1] FENa: $\frac{\text{Na Urinario (meq/l)}}{\text{Na Plasmático (meq/l)}} \Big/ \frac{\text{Creatinina Urinaria (mg/dl)}}{\text{Creatinina Plasmática (mg/dl)}} \times 100$

[2] Densidad Urinaria

[3] Osmolaridad Urinaria

Tabla 5. Definiciones de los seis síndromes mayores asociados con una disminución aguda de la FG.

	Análisis de orina	FENa	Ecografía renal
IRA Prerrenal: La disminución de la FG es el resultado de una hipoperfusión renal que revierte inmediatamente al restablecerse el FSR y no se asocia con lesión estructural del riñón.	Normal	↓	Normal
IRA Intrínseca: Disminución de la FG resultado de una hipoperfusión renal o una nefrotoxina, no revertida de inmediato al cesar la agresión y asociada a daño de células tubulares (sinónimo de necrosis tubular aguda (NTA)) .	Normal con densidad/osmolaridad ↓	↑	Patológica (↑ tamaño)
Nefritis Intersticial aguda: Disminución de la FG resultado de una inflamación intersticial.	Leucocituria	↓ (luego ↑)	↑ tamaño
Glomerulonefritis o vasculitis aguda: Disminución de la FG resultado de una inflamación glomerular o vascular	Hematuria glomerular	↓	↑ tamaño
Enfermedad renovascular aguda: Disminución de la FG resultado de obstrucción de arterias o venas renales (como trombosis o embolia) en un riñón funcionante único o con enfermedad renal bilateral.	Hematuria	↓ (luego ↑)	Trombosis vascular
IRA post-renal: Disminución de la FG resultado de una obstrucción en las vías urinarias (sinónimo de uropatía obstructiva).	Bacteruria cristaluria	↓ (luego ↑)	Anormalidades vías urinarias

IRA secundaria a hipoxia neonatal

Introducción

La hipoxia o asfixia neonatal es la primera causa de IRA en los RN en países en vías de desarrollo, seguida por la septicemia y por causas iatrogénicas (medios de contraste, aminoglucósidos). El 5% de los RN tiene algún grado de asfixia perinatal [14]. Los criterios para identificar a RN con asfixia neonatal son: 1) pH < 7,20 (en sangre de cordón) o 2) pH < 7,20 (en sangre periférica) o 3) puntaje de Apgar < 4 al minuto y/o < 7 a los 5 minutos de vida o 4) requerimientos de ventilación (presión positiva) mayor a 1 minuto hasta la aparición de respiración espontánea.

La incidencia de IRA asociada a asfixia neonatal varía entre el 25% al 61%. En el RN con asfixia, además del compromiso renal, otros órganos se encuentran involucrados (SNC 72%, pulmones 26%, corazón y aparato digestivo 29% respectivamente) [15].

Manifestaciones nefrológicas de la IRA secundaria a asfixia neonatal

En 37 RN de término con asfixia neonatal[16] encontramos manifestaciones que involucran al riñón en el 100% de los pacientes:

1) 43% de los RN presentó función renal normal, EFNa < 2,5, pero con activación del SRAA: renina plasmática 20,0 ± 4 mg/ml/h vs 2,6 ± 0,9 mg/ml/h (en controles no asfixiados) p < 0,001. Además de la kaliuria (20,0 ± 5,0 mEq/l) con disminución de la natriuria (6,0 ± 1,0 mEq/l) como expresión de actividad de la aldosterona, siendo esto un claro mecanismo de adaptación renal a la hipoxemia, con disminución de la resistencia de la arteriola

aferente del glomérulo y aumento de la resistencia de la arteriola eferente (SRAA) [17]. Esta situación ha sido llamada insuficiencia pre-prerrenal. Para nosotros, corresponde al estadio 1 de la hipoxia sobre la función renal.

2) El 40% de los RN presentó deterioro de la función renal con EFNa < 2,5, situación similar a la IRA prerrenal, sugiriendo una claudicación de los mecanismos de compensación y/o adaptación renal (estadio 2).
3) Por último, el 17% presentó deterioro de la función renal con EFNa > 2,5 sugiriendo NTA o IRA intrínseca. El 50% de estos pacientes presentó diuresis conservada. Este es el estadio 3, en el cual la vasoconstricción severa más la hipoxemia producen daño celular.

Es posible que estos 3 estadios estén en relación directa con la intensidad pero, en especial, con la duración de la asfixia, la cual suele comenzar antes del nacimiento (sufrimiento fetal).
El sedimento urinario de estos RN asfixiados generalmente es normal o con niveles mínimos de hematuria microscópica y/o proteinuria.

Fisiopatología de la hipoxemia en el RN

Nivel sistémico. La hipoxemia produce una redistribución del gasto cardíaco. El flujo sanguíneo disminuye en piel, riñón e intestino y aumenta en corazón y cerebro.
Nivel celular y molecular. En las células sometidas a hipoxia existe una degradación del ATP (ATP→ADP→AMP→Adenosina→Inosina→Hipoxantinas) [18]. Esta degradación del ATP celular trae 3 consecuencias: 1) depleción de energía con disminución de la bomba Na/K ATPasa, con el consiguiente aumento del Na intracelular y tumefacción celular 2) producción de hipoxantinas y radicales libres de O_2, con la consiguiente peroxidación y destrucción de la membrana celular y 3) producción de adenosina. Este producto de la hidrólisis del ATP está aumentado tanto en situaciones de hipoxia como de isquemia renal. Los lechos vasculares responden habitualmente a la adenosina con vasodilatación. Sin embargo, en la circulación renal la adenosina tiene un rol dual; cuando el SRAA está activado (como en la hipoxemia) produce vasodilatación eferente y vasoconstricción aferente (**Figura 1**) [19].

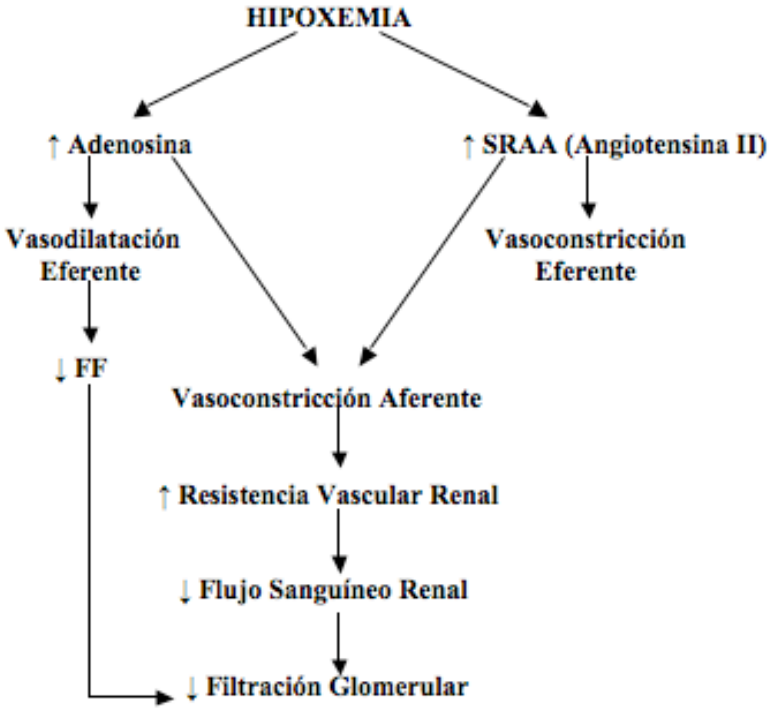

Figura 1. Fisiopatología de la Hipoxemia

Prevención

Función fisiológica de la adenosina. Más del 95% de la sangre que entra a los riñones pasa por los glomérulos. En adultos, los riñones forman por día más de 180 litros de ultrafiltrado. Más del 99% de este filtrado es reabsorbido por los túbulos renales, lo que representa un inmenso trabajo para los riñones. El transporte tubular (ClNa) se correlaciona con el consumo de O_2. Éste está relacionado con la actividad de la bomba Na/K ATPasa, lo cual permite el transporte de electrolitos y agua. Por ello, un aumento en la FG y en la carga filtrada de Na resulta en un aumento en la hidrólisis del ATP. El concepto clásico del control metabólico de la función de un órgano asume que hay vasodilatación en respuesta a un aumento de la actividad metabólica, la cual permitiría en el riñón aumentar la FG y la carga tubular, resultando en un feedback positivo. Sin embargo, en el riñón, el consumo metabólico de energía (hidrólisis del ATP y ADP) genera un mediador (adenosina) que induce vasoconstricción aferente; por ello, estamos en presencia de un *feedback* negativo, el cual disminuye el FSR y la FG [20]. En esta explicación de "vasoconstricción dependiente del metabolismo" hay dos condiciones importantes: 1) el aumento de la generación de adenosina se produce cuando la hidrólisis del ATP prevalece sobre la síntesis del ATP, 2) la disminución de la FG se produce cuando aumentan los niveles tisulares de adenosina en el riñón.

Inhibición de la acción de la adenosina. ***Cuando la adenosina es administrada en bolo en la arteria renal (perros, gatos, ratones) produce vasoconstricción, la cual es de rápido comienzo y corta duración (modelo 1) [21]. De igual forma, la respuesta vascular a la oclusión de la arteria renal por breve período de tiempo produce una vasoconstricción post-oclusiva, relacionada a una producción de adenosina intrarrenal aumentada, secundaria a la isquemia transitoria (modelo 2) [22].***

Estas vasoconstricciones (modelo 1 y 2) pueden ser inhibidas por un antagonista no específico del receptor de la adenosina: la teofilina. Existen dos tipos de receptores de la adenosina: el A1 que inhibe y el A2 que estimula la síntesis de adenilciclasa. Usando un antagonista selectivo del receptor A1 (ciclopentil-dimetilxantina), el subtipo de receptor responsable para la producción de vasoconstricción inducida por adenosina es el A1 [20].

Prevención de los efectos sobre la hemodinamia renal producidos por la hipoxemia. ***Varios estudios en animales de laboratorio comprobaron que, al menos en parte, la adenosina extracelular producida durante la hipoxia experimental es la causa de la disminución de la FG y la fracción de filtración (FF). Se observó primero que, en riñones aislados de ratas, las alteraciones mediadas por la hipoxia podían ser reducidas por las xantinas. Posteriormente, se comprobó que la hipoxia normocapnica en conejos recién nacidos producía cambios de la función renal similares a los observados en RN con asfixia perinatal. Esos cambiosl en conejos recién nacidos anestesiados e hipóxicos fueron: disminución de la FG y de la FF, con aumento de la RVR [23]. Una dosis de teofilina de 0,5 mg/kg previno completamente los cambios inducidos por la hipoxia sobre la hemodinamia renal [24]. Más aún: en conejos adultos, la teofilina revirtió parcialmente la disminución de la FG administrada después de la inducción de la hipoxia. Estos resultados indicaron claramente que la disminución de la FG podría ser prevenida o revertida con teofilina. Recientemente, en conejos adultos, las alteraciones de la función renal mediadas por la hipoxia fueron prevenidas con la administración conjunta de teofilina y perindolaprilato, sugiriendo que, en el modelo de conejo adulto, los cambios de la función renal producidos por la hipoxia están mediados por la adenosina y la angiotensina II [25].***

Estudios en humanos. En base a lo mencionado, incluyendo otros estudios que sugerían el rol beneficioso del uso de antagonistas de la adenosina en la prevención de la IRA (experimental) producida por la infusión de endotoxinas, agentes de contraste yodados, mioglobinuria y glicerol, decidimos utilizar teofilina en RN de término con asfixia perinatal severa. Este estudio fue aleatorizado, doble ciego, placebo y controlado; en él analizamos los efectos profilácticos de la teofilina sobre la función renal de RN de término con asfixia perinatal [26]. Se estudiaron 51 RN con asfixia severa, de los cuales 24 recibieron una dosis de teofilina de 8 mg/kg EV durante los primeros 60 minutos de vida; los otros 27 RN recibieron dextrosado al 5% (igual volumen al de la infusión de teofilina). La dosis de teofilina de 8 mg/kg fue elegida pues es la misma que se utiliza en RN de término con apneas, la cual no tiene efectos colaterales. Resultados: 1) Todos los RN requirieron apoyo ventilatorio. El compromiso de 1 o más órganos ocurrió en el 75% de los pacientes. No encontramos diferencias entre severidad y frecuencia del compromiso del SNC (74%), pulmonar (38%), de corazón (37%) y aparato digestivo (22%) entre los dos grupos de pacientes. Pero la disfunción renal (ver definiciones) estuvo presente en 4 pacientes del grupo de teofilina (17%) y en 15 del grupo placebo (55%), $p < 0,001$. 2) La **tabla 6** resume el peso y la función renal (en términos de creatinina plasmática) durante los primeros 5 días de vida en los 2 grupos de RN asfixiados. En ese lapso, el balance de líquidos fue positivo en el grupo placebo, comparado con los RN que recibieron teofilina evidenciado por la falta de disminución del peso. La diuresis siempre fue mayor en los RN tratados con teofilina. Desde el día 2 hasta el día 5 de vida, la función renal fue superior en el grupo tratado con teofilina. No hubo diferencias en la excreción de Na urinario entre los dos grupos. La β_2 microglobulina urinaria (marcador de injuria tubular proximal) fue más normal en la mayoría de los pacientes tratados con teofilina (67%) que en los del grupo placebo (37%), $p < 0,018$.

Tabla 6. Peso (gr) y creatinina plasmática (mg/dl) durante los primeros 5 días de vida en los dos grupos de RN asfixiados

días de vida	Peso		P	Creatinina		p
	Grupo Teofilina	Grupo Placebo		Grupo Teofilina	Grupo placebo	
1	3.190 ± 301 *	3.481 ± 383	0,004	1,0 ± 0,3	1,05 ± 0,4	0,62
2	3.126 ± 293	3,421 ± 368	0,003	0,97 ± 0,17	1,51 ± 0,41	< 0,001
3	3.050 ± 289	3.319 ± 364	0,005	1,02 ± 0,69	1,94 ± 1,1	< 0,001
4	2.935 ± 106	3.097 ± 389	0,047	0,89 ± 0,7	1,59 ± 0,7	< 0,001
5	3.019 ± 284	3.107 ± 401	0,375	0,71 ± 0,2	1,36 ± 0,9	< 0,001

* $\bar{X}$ ± DE

Comentarios: 1) Estos resultados sugieren que el bloqueo de la adenosina por la teofilina administrada precozmente luego del nacimiento en RN asfixiados reduce el compromiso de la función renal 2) en forma indirecta también sugieren que, en RN humanos, la adenosina juega un papel importante en la disfunción renal de RN asfixiados 3) la dosis de teofilina utilizada fue adecuada y sin efectos colaterales 4) por último, no observamos cerebro-protección en los pacientes tratados con teofilina, lo cual contrasta con los efectos beneficiosos de los antagonistas A1 en la reducción del daño isquémico /hipóxico del cerebro en animales.

Otros estudios similares al nuestro, tanto en RN asfixiados [27] y en RN con distrés respiratorio [28] , han sido publicados, y también sugieren la acción beneficiosa de la teofilina en la prevención y tratamiento de situaciones de disfunción renal mediados por la hipoxemia.

Tratamiento y Pronóstico

El tratamiento es conservador, siendo la IRA secundaria a hipoxemia en general con diuresis conservada (86%) [16]. En

caso de IRA oligoanúrica, ésta es, en promedio, de 7 días de duración. Las terapias de reemplazo (diálisis peritoneal, hemofiltración y sus variantes) están indicadas cuando el tratamiento conservador no es suficiente para controlar las complicaciones de la IRA.
La evolución de la IRA depende de si es con o sin diuresis conservada. En base a este marcador clínico, la mortalidad de la IRA no-oligúrica es mínima pero, en la forma oligúrica, es del 8% [26]. A largo plazo, el 58% de los pacientes puede presentar disfunción glomerular y/o tubular. Sin embargo, datos recientes señalan que la evolución alejada de la IRA secundaria a hipoxia neonatal es excelente.
De cualquier manera, en el estado actual de la medicina, la sugerencia es que todo RN con IRA neonatal secundaria a asfixia deberá ser controlado periódicamente para obtener información sobre la FG, microalbuminuria y/o proteinuria e hipertensión arterial. Si se alteran estos parámetros, se podrán tomar medidas de protección renal y, con ellas, evitar la evolución a la insuficiencia renal crónica.

Bibliografía

1. Hentschel R, Lodige B, Bella M. *Renal insuffiency in neonatal period*. Clin Nephrol 1996; 46:54-58.
2. Drukker A, Guignard JP. *Renal aspects of term and preterm infant: A selective update*. Cur of Pediatr 2002; 14:175-182.
3. Karlowicz MG, Adelman RD. , *Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates*. Pediatr Nephrol 1995; 9:718-722.
4. Guignard JP, Drukker A. *Why do newborn infants have a high plasma creatinine.* Pediatrics 103. URL:http://www.pediatrics.org/cgi/content/fra/103/4/249
5. Gouyon JB, Guignard JP. *Management of acute renal failure in newborns.* Pediatr Nephrol 2000; 14:1037-1044
6. Guignard JP, Gouyon JB, John EG. *Vasoactive factors in the inmature kidney.* Pediatr Nephrol 1991; 5:443-336.
7. Tufro-McReddie A, Gomez AA. *Ontogeny of the renin-angiotensin system.* Semin Nephrol 1993; 13:519-530.
8. Mattyus I, Zimmerhackl LB, Schwarz A, Brandis M, Miltenyi M, Tulassay T. *Renal excretion of endothelin in children*. Pediatr Nephrol 1997; 11:513-521.
9. Smith FG, Smith BA, Guillery EM, Robillard JE. *Role of the renal sympathetic nerves in lambs during the transition from fetal to newborn in life*. J Clin Invest 1991; 88:1988-1994.
10. Chevalier RL. *Atrial natriuretic peptide and extracellular volume contraction after bird*. Acta Pediatr scand 1987; 76:444-446.
11. El-Dahr SS, Figueroa CD, Gonzalez CB, Müller-Esterl W. *Ontogeny of bradykinin ß2 receptors in the rat kidney: implications for segmental nephron maturation.* Kidney Int 1997; 51:739-749.
12. Reyes JL. *Arachidonic acid metabolites and hemodynamics of the neonate*. Pediatr Nephrol 1993; 7:841-844.
13. Solhaug MJ, Wallace MR, Granger JP. *Endothelium derived nitric oxide modulates renal hemodynamics in the developing piglets.* Ped Res 1993; 34:750-754.
14. Saugstad OD. *Practical aspects of resuscitating asphyxiated newborn infants*. Eur J Pediatr 1998; 157:511-515.
15. Karlowicz MG, Adelman RD. *Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates*. Pediatr Nephrol 1995; 9:718-722.
16. Jenik A, Ferraris J, Ramirez J, Ceriani Cernadas JM. *Insuficiencia renal aguda en recién nacidos con asfixia perinatal*. Arch Arg Pediatr 1992; 90:5-10.
17. Jenik A, Fustiñana C,. Sorroche P, Ferraris J, Ceriani Cernadas JM. *Evaluación de la función tubular en recién nacidos mediante el dosaje de β2 microglobulina urinaria.* SLAIP Viña del Mar, Oct/1991.
18. Fisher JW, Nakashima I. *The role of hypoxia in renal production erythropoyetin*. Cancer 1992; 70:928-939.
19. Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP. *The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy*. Pediatr Nephrol 2000; 14:227-239.
20. Osswald H, Gleiter Ch, Mühlbaur B. *Therapeutic use of theophylline to antagonize renal effects of adenosine*. Clinical Nephrology 1995; 43:533-537.
21. Ramos-Salazar A, Baines AD. *Role of 5'-nucleotidase in adenosine-mediate renal vasoconstriction during hypoxia.* J Pharmacol Exp 1986; 236:494-499.
22. Osswald H, Spielman WS, Knox FG. *Mechanism of adenosine-mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs.* Cir Res 1978; 43:465-469.
23. Gouyon JB, Valloton M, Guignard JP. *The newborn rabbit: a model for studyng hypoxemia-induced renal changes.* Biol Neonate 1987; 52:115-120.
24. Gouyon JB, Guignard JP. *Theophylline prevents the hypoxemia-induced renal hemodynamic changes rabbits.* Kidney Int 1988; 33:1078-1083.
25. Prevot A, Huet F, Semama DS, Gouyon JB, Guignard JP. *Complementary effects of adenosine and angiotensin II in hipoxemia-induced renal dysfunction in the rabbit*. Life sciences 2002; 71:779-787.
26. Jenik A, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A, Ramirez J, Vain N, Armadans M, Ferraris J. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline or renal function in term neonates with perinal asphyxia.* Pediatr 2000: www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/4/e45
27. Bakr AF. *Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia- a study in a developing country*. Pediatr Neprhol 2005; 20:1249-1252.
28. Huet F, Semama D, Grimaldi M, Guignard JP, Gouyon JB. *Effects of theophylline on renal insufficiency in neonates with respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med 1995; 21:511-514.