



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

**“RELACIÓN ENTRE FACTORES MATERNOS CON LA DETERMINACIÓN DE
CREATININA SÉRICA Y FUNCIÓN RENAL EN PREMATUROS MENORES DE
37 SEMANAS DE GESTACIÓN A LAS 72 HORAS DE VIDA EXTRAUTERINA”**

DR. ÁNGEL DE JESÚS MENDOZA TOVAR

DIRECTOR CLÍNICO

DRA. CAROLINA VILLEGAS ÁLVAREZ

PEDIATRA NENATÓLOGO

MAESTRÍA EN GESTIÓN DIRECTIVA DE INSTITUCIONES DE SALUD

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

ASESOR CLÍNICO

DRA. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL

PEDIATRA NEFRÓLOGO

M. EN C. INVESTIGACIÓN CLÍNICA

JEFE (A) DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

DIRECTOR METODOLÓGICO

DR MAURICIO PIERDANT PÉREZ

CARDIÓLOGO PEDIATRA

M. EN C. INVESTIGACIÓN CLÍNICA

© copyright

FEBRERO 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS
RELACIÓN ENTRE FACTORES MATERNOS CON LA DETERMINACIÓN DE
CREATININA SÉRICA Y FUNCIÓN RENAL EN PREMATUROS MENORES DE
37 SEMANAS DE GESTACIÓN A LAS 72 HORAS DE VIDA EXTRAUTERINA

PRESENTA
DR. ÁNGEL DE JESÚS MENDOZA TOVAR

Firmas

DIRECTOR DE TESIS Dra. Carolina Villegas Álvarez Pediatra Neonatóloga Maestría en gestión directiva de instituciones de salud	
DIRECTOR METODOLÓGICO Dr. Mauricio Pierdant Pérez Pediatra Cardiólogo M. en C. Investigación clínica	
ASESOR CLÍNICO Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal Pediatra Nefrólogo M. en C. Investigación clínica	

Sinodales	
Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo Pediatra Neonatólogo	
Dra. Ma. Victoria Lima Rogel Pediatra Neonatólogo	
Dra. Wendy Liz Baca Rodríguez Pediatra Neonatólogo	
M. en C. Investigación clínica Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón Coordinador de la Especialidad en Neonatología.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El daño renal agudo (DRA) se define como la incapacidad para mantener la homeostasis del agua y los electrolitos, elevación reversible de creatinina sérica y azoados en los recién nacidos pretérmino (RNPT), identificarlo en las primeras horas de vida es difícil, por los fenómenos de adaptación que ocurren a esta edad, es de vital importancia prevenirlo.

OBJETIVO PRINCIPAL: Determinar qué factores maternos influyen en la función renal y la determinación de creatinina sérica del paciente pretérmino a las 72 horas de vida.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Observacional, prospectivo y prolectivo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohorte que incluyó RNPT, en la unidad de cuidados intensivos neonatales, se determinó creatinina, sodio, ácido úrico y urea séricas a las 24, 48 y 72 horas de vida extrauterina y se comparó con la creatinina ácido úrico, urea y sodio séricos maternos. El diagnóstico de DRA se realizó con los criterios AKI-KDIGO neonatales. El análisis estadístico se efectuó con el software R versión 1.2.1335

RESULTADOS: Se incluyeron 112 binomios, media de edad materna de 26.1 (± 6.56) años. Los niveles de creatinina maternos previos fueron 0.6 (± 0.23) mg/dl. Los resultados neonatales fueron, 34 (30.4%) mujeres, 78 (79.6%) hombres, media de edad gestacional 33.04 (± 2.42) SDG, peso al nacimiento 1727.03 (± 555.50) gramos. Se correlacionaron los niveles de creatinina sérica materna con la neonatal a las 24, 48 y 72 horas de vida, los resultados de 24 horas fueron de 0.75 (± 0.31) mg/dl (95% IC 0.81, 0.90), $p = < 0.00001$, de 48 horas 0.82 (± 0.20) mg/dl (95% IC 0.43, 0.68), $p = < 0.00001$, de 72 horas 0.74 (± 0.24) mg/dl. (95% IC -0.01, 0.34), $p = 0.06$. Únicamente 6 (5.35%) RN desarrollaron DRA.

CONCLUSIONES: Existe alta correlación en niveles maternos de creatinina sérica previa al evento obstétrico con respecto a los neonatales a las 24 horas de vida, moderada correlación con los resultados de 48 horas y baja correlación con los resultados de 72 horas de vida. La creatinina sérica (CrS) se debe monitorizar al



menos cada 24 horas en las primeras 72 horas de vida para prevenir DRA. Existen otros factores propiamente neonatales que condicionan el DRA.



DEDICATORIAS

- A Dios:

Por seguir siendo la luz principal, mi fuente inagotable de fortaleza, por brindarme lo necesario para lograr mis objetivos.

- A mis padres:

Seres humanos increíbles que me dieron la vida, confiaron en mí y me brindaron su apoyo incondicional, cada logro obtenido lo dedico a ustedes.

- A mis hermanos:

Más pequeños, pero no menos importantes, gracias por su apoyo.

- A mi sobrina:

Mi motivación para ser cada día mejor, espero ser un ejemplo para seguir.

- A mi novia:

Parte fundamental en mi vida.

A todos ustedes dedico cada uno de mis logros, son parte fundamental en mi vida, motivo para ser cada día mejor... ¡¡¡LOS AMO!!!



RECONOCIMIENTOS

- Expreso mi más sincero reconocimiento a los bebés, que están, que se fueron de alta, que fallecieron en la lucha, que por sus patologías ya no pudieron estar con nosotros, son un ejemplo de vida y lucha contra toda adversidad.
- A mis maestros, por su ardua labor, incansable espíritu, ya que el hospital no sería el lugar que es ahora, en donde han demostrado que se puede brindar atención de calidad a los pequeños a pesar de las carencias.
- A mis compañeros de generación, cada uno con sus cualidades y características.



AGRADECIMIENTOS

Expreso mi más sincero agradecimiento a todas las personas que indirecta o directamente contribuyeron a la realización de este trabajo:

- Agradezco infinitamente a mi familia por su apoyo incondicional, por estar conmigo en las altas y bajas.
- A todos mis maestros que con su dedicación, sabiduría y paciencia lograron encaminar mi conocimiento en el universo de la neonatología, con sus enseñanzas logramos un objetivo más, gracias a todos ustedes por preocuparse para que realmente aprendiéramos.
- A mis compañeros con quién compartí la residencia, gracias por sus enseñanzas no solo en lo académico sino también en lo personal, por contribuir en la realización de este proyecto, sigan siendo parte de que los bebés tengan un futuro mejor.
- Agradecimientos especiales a la Dra. Carolina Villegas por creer, confiar en mí, orientarme y ser muy paciente conmigo. Al Dr. Mauricio Pierdant Pérez por ayudarme en este proyecto para conseguir otro objetivo más. A la Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal, por orientarme, para hacer mejor este trabajo, al Dr. Adolfo San Román, a la Dra. Elizabeth Kaspar por su importante contribución para la realización de este trabajo.

¡¡¡Gracias por sus consejos para llevar a cabo este proyecto, por la oportunidad que me dieron de aprender y el gusto de conocerlos!!!

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	III
RECONOCIMIENTOS.....	IV
AGRADECIMIENTOS	V
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	12
HIPÓTESIS.	14
OBJETIVOS.	15
SUJETOS Y MÉTODOS.	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	20
ÉTICA.....	21
RESULTADOS.	22
DISCUSIÓN.	30
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	32
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA.	34
ANEXOS.	¡Error! Marcador no definido.

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1 Percentiles de CrS con respecto a edad gestacional y días de vida en prematuros extremos	2
Cuadro 2 Clasificación AKI-KDIGO (Neonatal).	6
Cuadro 3 Clasificación pRIFLE neonatal.....	7
Cuadro 4. Cuadro de Variables	17
Cuadro 5. Características demográficas y datos de laboratorio maternos	23
Cuadro 6. Características demográficas y resultados de laboratorio neonatales..	24
Cuadro 7. Relación de factores de riesgo con DRA	29

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Algoritmo de número de muestra.....	21
Gráfica 2. Correlación de niveles de creatinina materna previa al evento obstétrico con los neonatales a las 24 horas.....	26
Gráfica 3. Correlación de los niveles de CrS materna previos al evento obstétrico con los neonatales a las 48 horas.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

OMS: Organización Mundial de la Salud

DRA: Daño renal agudo

CrS: Creatinina sérica

AU: Ácido úrico

RN: Recién nacido

EDTA: etilendiaminotetracético

DTPA: dietilentriaminopentaacético

BPN: Bajo peso al nacimiento

RNT: Recién nacido de término

RNPT: Recién nacido pretérmino

TFG: Tasa de filtración glomerular

LRA: Lesión renal aguda

AKIN: *Acute Kidney Injury in neonates* Daño renal agudo neonatal

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes* Guías de práctica para trastornos renales

pRIFLE: Riesgo, Injuria, falla, lesión, enfermedad renal crónica (clasificación)

LEC: Líquido extracelular

FeNa: Fracción excretada de sodio expresada en porcentaje.

EPN: Neonatos extremadamente prematuros

KIM-1: *Kidney Injury Molecule type 1*

HCIMP: Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

OR: Odds ratio (razón de momios)

UCIN: Unidad de cuidados intensivos

LISTA DE DEFINICIONES

Prematuro: Recién nacido menor de 37 semanas de gestación a su nacimiento.

Nefrogénesis: Formación renal, *in útero*.

Daño renal agudo: Condición clínica/bioquímica en la que ocurre elevación de elevación de azoados con o sin elevación de la creatinina sérica.

Fracción excretada de sodio (FeNa): es el porcentaje de sodio filtrado por el riñón que se excreta en la orina.

KDIGO: Guías internacionales del consorcio KDIGO Enfermedades Renales: Mejora de los Resultados Globales (KDIGO, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, por sus siglas en inglés)

PRIFLE: Escala pediátrica para evaluar daño renal en estadios (riesgo, daño, falla, lesión, estadio final)

Tasa de filtración glomerular: El volumen de agua filtrada del plasma a través de las paredes capilares glomerulares en las cápsulas de Bowman por unidad de tiempo. Se considera equivalente al aclaramiento de inulina.

Preeclampsia: Síndrome multisistémico que inicia a partir de la semana 20 del embarazo y el puerperio, con reducción de la perfusión sistémica debido a vasoespasmo y activación del sistema de coagulación.

Inulina: Es un glucósido de excreción renal, se filtra libremente en el riñón no se reabsorbe ni se secreta por lo que aparece en orina filtrado al 100%.

Iohexol: agente de contraste que se puede utilizar a nivel sanguíneo y urinario, utilizado comúnmente para medir la función renal

Ácido etilendiaminotetracético (EDTA): Agente quelante utilizado para medir la función renal, en pacientes con daño renal crónico.

Ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA): Agente utilizado para medir la función renal.

Iotalamato de sodio: medio de contraste utilizado para medir la función renal.

APGAR: Puntuación dada en el primer examen del recién nacido, para valorar su capacidad de adaptación al medio extrauterino

ANTECEDENTES.

Según la OMS el término “prematuro” se establece para los recién nacidos que nacen antes de las 37 semanas de gestación¹, esta es una etapa crítica para la formación de los sistemas que componen el cuerpo, con organogénesis activa. La nefrogénesis ocurre principalmente in útero con la formación de más del 60% de las nefronas esto tiene lugar durante el último trimestre de la gestación, los bebés nacidos prematuros se encuentran en un periodo de nefrogénesis activa, algunos autores sugieren que termina a las 36 semanas de gestación^{2,3}. Tienen mayor riesgo de tener una disminución en el número de nefronas debido a los riesgos epigenéticos pre y posnatales que afectarán al paciente de por vida, esto hace a los recién nacidos prematuros más susceptibles a desarrollar afecciones relacionadas con los riñones más adelante en la vida^{4,5}, es decir en etapa adulta, como lo demostraron Rodríguez y cols.⁷ En su estudio vieron que la nefrogénesis extrauterina estuvo activa hasta 40 días posnatales en bebés extremadamente prematuros, entre los bebés que sobrevivieron nunca se logró un número completo de nefronas en comparación con los recién nacidos a término, además aquellos bebés tenían una lesión renal aguda definida con creatinina sérica por arriba de 1.5 mg^{6,7}. Sutherland y cols. realizaron un estudio en donde se les practicó autopsia a recién nacidos pretérmino con un intervalo de edad de 24-35 semanas de gestación y se mostró nefrogénesis activa o incluso acelerada con un alto porcentaje morfológicamente anormales por lo que se concluye que el parto pretérmino es un factor condicionante en la disminución del número de nefronas. En un estudio publicado por Nyengaard, se describió que existe una correlación directamente proporcional entre el número de nefronas con su tamaño, esto por gramo de peso a los diferentes rangos de edad⁸.

El daño renal agudo (DRA) se define como la incapacidad súbita para mantener la homeostasis del agua y los electrolitos, con elevación reversible de la creatinina sérica (CrS). Es una alteración compleja con manifestaciones clínicas que

van desde disfunción leve hasta insuficiencia renal anúrica⁹, que en gran medida requiere terapia de reemplazo.

El DRA en el paciente pretérmino es una complicación que incrementa el riesgo de muerte. En donde el punto fundamental en la fisiopatología es la elevación de azoados con o sin oliguria. La creatinina es una sustancia que se produce por el catabolismo muscular a raíz de la creatina, a nivel molecular tiene muy bajo peso (133g/mol)¹⁰. La concentración de creatinina y urea en sangre están influidas por factores extrarrenales como la deshidratación y el catabolismo de proteínas, se sabe que la creatinina no es el marcador más fidedigno en los primeros días de vida postnatal, sin embargo, es el más utilizado a nivel institucional por su accesibilidad, existen marcadores bioquímicos más sofisticados, pero son poco accesibles debido a su alto costo^{11,12}. Se propone percentiles de los niveles de creatinina sérica a los diferentes días de vida, basado en una cohorte de 217 pacientes pretérmino de muy bajo peso al nacimiento es decir de menos de 1000 gramos¹⁰. (Cuadro 1)

Cuadro 1 Percentiles de CrS con respecto a edad gestacional y días de vida en prematuros extremos ¹⁰

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 12	Day 13	Day 14
Samples	206	190	205	198	182	171	145	157	140	128	117	112	92	133
10th	0.45	0.64	0.74	0.64	0.58	0.55	0.54	0.50	0.50	0.44	0.42	0.41	0.41	0.41
25th	0.52	0.75	0.81	0.76	0.7	0.67	0.64	0.60	0.57	0.55	0.51	0.50	0.47	0.48
50th	0.605	0.86	0.91	0.88	0.84	0.80	0.75	0.74	0.70	0.65	0.64	0.60	0.59	0.57
75th	0.74	0.95	1.03	1.03	0.97	0.94	0.89	0.88	0.83	0.79	0.79	0.76	0.70	0.66
90th	0.91	1.065	1.18	1.18	1.14	1.12	1.11	1.04	1.01	0.93	0.96	0.87	0.86	0.8
95th	0.98	1.16	1.22	1.29	1.25	1.28	1.17	1.12	1.15	1.05	1.03	0.92	0.96	0.85
	Day 15	Day 16	Day 17	Day 18	Day 19	Day 20	Day 21	Day 22	Day 23	Day 24	Day 25	Day 26	Day 27	Day 28
Samples	101	96	99	79	85	62	123	72	66	86	64	50	54	111
10th	0.36	0.36	0.37	0.35	0.38	0.37	0.36	0.37	0.36	0.35	0.33	0.34	0.32	0.32
25th	0.44	0.44	0.43	0.42	0.42	0.40	0.39	0.40	0.40	0.41	0.38	0.37	0.37	0.36
50th	0.55	0.52	0.51	0.49	0.49	0.50	0.47	0.46	0.47	0.47	0.43	0.45	0.44	0.42
75th	0.63	0.61	0.60	0.61	0.57	0.62	0.54	0.54	0.54	0.52	0.52	0.51	0.50	0.48
90th	0.81	0.69	0.71	0.73	0.66	0.68	0.62	0.68	0.64	0.64	0.58	0.59	0.70	0.55
95th	0.87	0.73	0.78	0.81	0.73	n.a.	0.68	0.72	n.a.	0.67	n.a.	n.a.	n.a.	0.59

Allegert y cols. Describieron que a menor edad gestacional la cifra de creatinina era mayor¹¹. En el primer día de vida de los RN pretérmino extremo, en los menores de 28 semanas de gestación, los niveles de creatinina sérica tienen una elevación de 0.28 mg/dL, para el segundo día la cifra alcanza su pico máximo

que puede prolongarse si el manejo de líquido no es el adecuado. Una elevación de creatinina sérica que se prolongue más del tercer día de vida puede indicar DRA grave¹².

Se realizó un estudio en el que seleccionaron a los bebés que ingresaron a la UCIN, en donde se ajustó un modelo matemático, a los datos de laboratorio, esto con la finalidad de estimar en que tiempo inicia la filtración de creatinina, la vida media de la filtración de CrS, los pacientes se agruparon por edades gestacionales en 4 grupos. El grupo 1 fue el que tuvo pacientes con edades gestacionales más pequeñas. Se ingresaron al estudio un total de 4808 bebés con edad media en SDG 34.4 ± 5 SDG y peso al nacer de $2.340 \text{ gr} \pm 1.1 \text{ kg}$. En donde la mediana para el primer grupo fue de 4.89 días, en el resto fue relativamente menor, se encontró que los bebés que tuvieron menor edad gestacional se tardaron más en el inicio del aclaramiento de su creatinina basal¹³.

Se han utilizado algunos biomarcadores para medir la tasa de filtración glomerular, estas sustancias incluyen inulina, creatinina, iohexol, ácido etilendiaminotetracético (EDTA), dietilentriaminopentaacético (DTPA) y iotalamato de sodio. Sin embargo, la toma de muestras controlada, la recolección de orina y la infusión continua de marcadores limitan su uso.

En un estudio realizado por Cataldi y cols. se encontró que la prematurez y la asfisia perinatal son dos de los principales factores de riesgo para presentar DRA, así como la administración antenatal de antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, cefalosporinas y diuréticos¹⁴. Los factores de riesgo perinatales son: Bajo peso al nacimiento (BPN), prematurez, sepsis, hipoxia neonatal, persistencia del conducto arterioso, ventilación mecánica, preeclampsia, oligohidramnios, infección materna y diabetes gestacional. La mortalidad en RNPT con DRA oligo/anúrica es considerablemente mayor¹⁴.

La estimación de la tasa de filtración glomerular es barata, casi no invasiva, lo ideal es medir la creatinina en una muestra de 24 horas para valorar la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), la medición de toma aislada de creatinina no puede determinar de manera concisa la tasa de filtrado glomerular. La fórmula de Swartz es la más utilizada en neonatología para estimar la tasa de filtrado glomerular¹⁵. En recién nacidos las cifras de creatinina alcanzan un pico en el 4to día de vida, posteriormente inicia el descenso debido a la reabsorción tubular, el aclaramiento de creatinina en recién nacidos muy prematuros subestima la TFG por reabsorción pasiva¹⁶. Las concentraciones de creatinina están influenciadas por la función renal materna, la hidratación, el estado catabólico y la masa muscular¹⁷.

El DRA se asocia con la mortalidad de neonatos críticamente enfermos, aunque los datos en investigación neonatal con DRA han sido escasos hasta hace poco, estudios epidemiológicos han sugerido que esta morbilidad es muy común en las salas de cuidados intensivos neonatales, además incrementa el riesgo de enfermedad renal crónica y algunas otras patologías crónicas¹⁸.

El DRA se clasifica en prerrenal, daño intrínseco propiamente y postrenal. El prerrenal es la causa más frecuente en neonatos. Alcanza hasta el 85% de los casos, es debido al bajo flujo renal¹⁹, algunas situaciones que lo condicionan (referencia) pérdida de sangre de manera perinatal, pérdidas gastrointestinales elevadas e incremento de las pérdidas insensibles por inmadurez cutánea, específicamente en prematuros extremos, también puede deberse al aumento de la permeabilidad capilar que ocasiona la sepsis, la administración de algunos fármacos tales como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los principales son ibuprofeno, ketoprofeno e indometacina, bloquean las ciclooxigenasas y la prostaglandina sintasa, que disminuye el flujo renal por vasoconstricción²⁰. La lesión renal intrínseca o propiamente del parénquima renal es la segunda causa de DRA, alcanzando hasta el 11% de los casos²¹, esta se caracteriza por la presencia de necrosis tubular aguda, algunos antimicrobianos como los aminoglucósidos tienen efecto directo a nivel histológico en el epitelio tubular a través de la inhibición de la

fosfolipasa lisosomal, lo que conlleva a la muerte celular, además de causar vasoconstricción renal y constricción a nivel mesangial²². La gentamicina fue el mayor antibacteriano de este tipo administrado en Estados Unidos de Norteamérica²³ en contraste de los datos a nivel de México en donde la amikacina representa el mayormente administrado

La administración materna prenatal de ampicilina y aminoglucósidos reduce el número de nefronas e induce la hipertensión en las crías de rata adulta. La reducción en el número de nefronas da como resultado un defecto en la morfogénesis ureteral que afecta la primera división de ramificación^{24,25}.

Una serie de exposiciones maternas y eventos perinatales pueden llevar a una DRA neonatal, desde la exposición materna de medicamentos, Rhone y cols.

En su estudio evaluaron la epidemiología y el impacto de la exposición a medicamentos nefrotóxicos más comunes a los que están expuestos en la unidad de cuidados intensivos con un universo de 107 pacientes con la característica que habían tenido muy bajo peso al nacimiento, con un gran número de pacientes que desarrollaron DRA de acuerdo con los lineamientos de la escala neonatal (AKIN) para daño renal agudo. Algunos factores de riesgo perinatal como puntuaciones de Apgar bajos, antecedente o evento de asfixia neonatal, intubación, sepsis, como lo expone Marthur y cols. En un estudio descriptivo en donde 200 neonatos con sepsis de los cuales 52 desarrollaron DRA, estadísticamente relacionado con menor peso al nacimiento y menor edad gestacional⁷.

Posterior al nacimiento hay paso del líquido intracelular al líquido extracelular (LEC) el aumento en el LEC inunda los riñones neonatales y provoca diuresis y natriuresis por 48 a 72 h con una pérdida de peso fisiológica durante la primera semana de vida, del 10% en RN de término y del 15% en RNPT. La incapacidad para perder este exceso de LEC se asocia a persistencia del conducto arterioso, enterocolitis necrosante y enfermedad crónica pulmonar en RNPT²⁶.

En el pasado era muy difícil categorizar a los pacientes neonatales y unificar los criterios de clasificación, esto para desarrollar estrategias que prevengan o limiten en su defecto el daño renal en este tipo de pacientes, ante esta situación se

desarrollaron diferentes clasificaciones dirigidas hacia la población pediátrica y en especial a los críticamente enfermos. En la actualidad para clasificar la lesión renal aguda en neonatos se utilizan marcadores categóricos mucho más específicos, o modificados como el de la red de lesiones agudas en neonatos (AKI-KDIGO)²⁷ (Cuadro 2). El sistema de clasificación por etapas y riesgo, lesión, falla, pérdida y enfermedad renal terminal (pRIFLE)^{27,28,29} que permite mejorar el diagnóstico y la estadificación de la lesión según su gravedad. (Cuadro 3)

Cuadro 2 Clasificación AKI-KDIGO (Neonatal).

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

*Estimación realizada con fórmula de Schwartz^{15,27}

Es importante destacar que la función renal de los recién nacidos prematuros en relación con los recién nacidos a término se ha convertido en un punto a discusión importante ya que la función renal está asociada inversamente proporcional con la edad gestacional, es decir a menor edad gestacional, menor desarrollo renal, mayor incidencia de daño renal aguda. Además, la función renal neonatal se asocia principalmente con la masa renal absoluta y la estabilidad hemodinámica. La función renal neonatal y su progresión temprana del desarrollo predicen los riesgos de enfermedad cardiovascular y renal de por vida^{29,30}.

Cuadro 3 Clasificación pRIFLE neonata^{28,29}.

	Depuración calculada de creatinina sérica*	Gasto urinario
R isk	Disminución del 25%	< 0.5 ml/kg/h x 8 h
I njury	Disminución del 50%	< 0.5 ml/kg/h x 16 h
F ailure	Disminución del 75% o < 35 ml/min/ 1.73 m ² SC	< 0.5 ml/kg/h x 24 h o anuria por 12 h
L oss	Falla persistente > 4 semanas	
E nd Stage	Insuficiencia Renal Terminal > 3 meses	

*Estimación realizada con fórmula de Schwartz¹⁵

Koralkar y cols. realizaron un seguimiento prospectivo de 229 neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer entre 500 y 1500 gramos desde recién nacidos hasta las 36 semanas de edad postmenstrual o egreso hospitalario, ellos utilizaron la clasificación de AKIN modificada para categorizar a cada bebé, no incluyeron la producción de orina en su definición, debido las altas tasas de daño renal no oligúrica en esta población. Con base en el marco previo un total de 41 pacientes (18%) de la cohorte desarrollaron (AKI). 10 pacientes en la etapa 1, 10 pacientes en la etapa 2, 21 pacientes en la etapa 3 (30). Askenazi y cols. encontraron que los neonatos con DRA tenían tasas más altas de ameritar ventilación mecánica asistida, así como apoyo inotrópico. Fueron los pacientes que presentaron Apgar más bajos al momento del nacimiento, menor peso al nacer, menor edad gestacional, describe que del grupo AKI el 42% (41 en total) el desenlace fue fatal, en el grupo no AKI (OR=9.3%, IC =95% P<0.01, es decir aquellos con AKI tuvieron mayor mortalidad independientemente de los factores asociados. (OR ajustada =2.3, IC del 95%, P= 0.06)^{9,25}

Depender de la codificación clínica de la disfunción clínica puede no ser suficiente como lo demuestra Walker y cols. En su estudio, en el cual se revisaron 66526 neonatos prematuros, es decir con punto de corte menor a 30 semanas y encontraron un diagnóstico codificado de “disfunción renal” en sólo 1.9% de la muestra, 1239 pacientes y de insuficiencia renal en el 1.9% con 1257 pacientes, otro 15.1% había documentado alguna alteración de la creatinina, específicamente elevación de hasta 1.3 mg/dl o más y el 2.5% había documentado SCr con 2mg/dl o más. Este solo fue un estudio descriptivo en donde se pone de manifiesto el impacto de monitorizar la función renal en los neonatos ya que el problema puede estar subestimado³⁰.

Los nuevos biomarcadores urinarios pueden diagnosticar DRA en pocas horas de iniciar el insulto a tejido renal. Las nuevas corrientes muestran que los bebés prematuros pueden estar en riesgo de presentar enfermedades crónicas como hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, y síndrome metabólico⁹.

La interpretación en los niveles de creatinina sérica plantea un dilema en los recién nacidos prematuros y de término, los recién nacidos no solo corren el riesgo de presentar variaciones en el estado de la enfermedad renal, el catabolismo proteico y función hepática a lo largo del tiempo, especialmente los hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, si no que durante los primeros días de vida los niveles de creatinina reflejan mejor la función renal de la madre que la del niño, principalmente relacionada con la transferencia placentaria, además, en los recién nacidos prematuros la creatinina puede aumentar por el grado de la prematuridad, se piensa que el incremento de la creatinina es por la reabsorción tubular de creatinina por el riñón inmaduro, a su vez por la pérdida de volumen corporal y la contracción de volumen intravascular, que puede perdurar hasta por 3 semanas, por lo que resulta difícil estimar la TFG con CrS^{31,32}.

Los recién nacidos de término sanos alcanzan fácilmente los niveles de base en creatinina sérica a las dos semanas de vida, sin embargo, algunos recién nacidos

prematuros pueden tardar hasta 3-4 semanas³⁰. El desarrollo renal termina a las 36 semanas de gestación, en aquellos que nacen 4 semanas antes este tiempo se prolonga hasta 40 días posterior al nacimiento y puede culminar con DRA, por lo que se considera un periodo crítico con relación al manejo. La creatinina filtra libremente en el glomérulo, no se une a proteínas ni es metabolizada por el riñón, son estas propiedades lo que la convierten en una molécula útil para la estimación de la TFG¹⁵. La elevación de la creatinina sérica puede no ser detectable en 24 a 72 horas después de que inicia la lesión renal aguda, otras situaciones de difícil detección son pacientes con lesión hepática, variaciones de la masa muscular, anomalías del catabolismo de las proteínas o el estado de hidratación de un paciente, pueden complicar más la precisión de la determinación del filtrado glomerular¹⁶.

La tasa de filtrado glomerular es muy baja en recién nacidos de término y prematuros, al igual que al nacimiento y alcanza aproximadamente 20 ml/min/1,73 m² al mes de edad. Varios factores han influenciado diversos métodos de estimar la tasa de filtración glomerular en estos pacientes, como el aclaramiento de inulina, aclaramiento de creatinina y el de cistatina C⁶. La tasa de filtrado glomerular es tan baja como un tercio o un cuarto de la alcanzada en la edad adulta, los valores de la tasa de filtrado glomerular dependen directamente de la edad gestacional, por tanto son más bajos en neonatos extremadamente prematuros (EPN), esta aumenta durante el primer mes de vida, y la velocidad con la que incrementa es menor en recién nacidos prematuros, es necesario que los médicos hagan un seguimiento estricto en los cambios posnatales de la tasa de filtrado glomerular en diferentes edades gestacionales ya que pueden reconocer cambios anormales y diagnosticar el DRA, además se necesitan ajustar las dosis de medicamentos en las unidades de cuidados intensivos neonatales con respecto a la TFG⁶.

Actualmente los biomarcadores no invasivos para lesión renal aguda más prometedores con mejores resultados son la lipocaína asociada a gelatinasa de neutrófilos, tanto niveles séricos y urinarios, interleucinas 18, KIM-1 y Cistatina C⁶.

Por otro lado, el metabolismo del sodio, es algo complejo durante las primeras horas de vida debido a la contracción del LEC, se sabe que los gradientes de eliminación son altos conforme menos edad gestacional se tenga como lo demostró Gabha J y cols. en su estudio con 129 neonatos pretérmino estratificados en 4 grupos según la edad gestacional en donde encontró que la fracción excretada de sodio (FeNa) era inversamente proporcional a la edad gestacional porque los productos de menos de 28 semanas presentaron FeNa más altos los cuales llegaron hasta el 6% en el primer día de vida con disminución hasta un 4% en la primera semana de vida, y al 2% en el mes de edad, los bebés un poco más grandes tuvieron FeNa menores con una reposición más rápida de hasta el 3er día de vida, mayor edad gestacional mayor madurez tubular. Con lo que se infiere que la excreción de sodio es menor cuanto más maduro es el producto³². Otro de los metabolitos es el ácido úrico (AU), producto final del catabolismo por la acción enzimática de la xantina oxidoreductasa, esta enzima tiene dos formas que se pueden convertir entre ellas una es la xantina oxidasa y la otra es la xantina deshidrogenasa, tanto el corazón como el endotelio vascular la expresan como productos derivados de estas reacciones, moléculas que poseen una alta reactividad como otros sustratos como el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido, el AU que es secretado principalmente por los riñones y su concentración plasmática depende del pH de la orina, el volumen de la orina, el volumen corporal, la función renal, la dieta y el uso de ciertos medicamentos, principalmente antiinflamatorios no esteroideos³³.

Durante el embarazo se producen adaptaciones fisiológicas maternas donde los niveles de ácido úrico disminuyen entre un 25 y un 35 por ciento durante el primer trimestre esto es debido a la expansión de volumen sanguíneo, el aumento del flujo renal, el aumento en la tasa de filtrado glomerular y la acción uricosúrica del estrógeno, durante el último trimestre el ácido úrico se absorbe en cantidades crecientes y las concentraciones séricas aumentan nuevamente, esto aunado a que la placenta en el embarazo normal es una fuente de síntesis lo que también explica la razón del aumento fisiológico en los niveles de ácido úrico³³. Los embarazos complicados por la hipertensión a veces se asocian con aumentos marcados de

niveles séricos de AU, la asociación entre hiperuricemia y preeclampsia se conoce desde 1917 y la relación entre el grado de hiperglucemia y la gravedad de la preeclampsia se describió en 1934 desde entonces se han realizado varios estudios sobre el papel del ácido úrico en la progresión de la preeclampsia sin embargo hasta nuestros días la participación del ácido úrico en la fisiopatología y la evolución clínica de la preeclampsia ha sido opuesta.

Se realizó un estudio en el Hospital General de México con dos grupos de pacientes 100 pacientes tenían diagnóstico de preeclampsia grave y 100 pacientes con embarazo normoevolutivo a los que les extrajeron 5 mililitros de sangre para determinar los niveles de AU definen los resultados fetales adversos como APGAR igual o menor a 6 a los 5 minutos con síndrome de dificultad respiratoria³⁴, por otro lado Roberts y cols. demostraron la asociación entre hipertensión e hiperuricemia maternas con el riesgo de nacimiento pretérmino y recién nacido de bajo peso al nacimiento^{35,36}. El AU debería de ser considerado como marcador de DRA ya que tienen una variación similar en las primeras 48 horas, además se encontró que la variación de CrS se encuentra asociada con la variación de AU sin embargo la variación de AU es independiente de la CrS. El AU es un biomarcador prometedor para valorar la adaptación del riñón del bebé en la etapa posnatal, sin embargo, aún es necesario definir el papel que tiene³⁷.

JUSTIFICACIÓN.

Con los avances en la medicina neonatal, la supervivencia de los RN prematuros se ha incrementado, con un límite de viabilidad que va 22-24 semanas en los países más desarrollados, esto ha favorecido la aparición de otras entidades como el daño renal agudo, por el condicionamiento en la nefrogénesis en el nacimiento de un bebé prematuro.

En nuestro medio el daño renal agudo generalmente se contempla poco ya que la mayoría de los clínicos consideran que la creatinina del paciente pretérmino es un reflejo de la creatinina materna, sin embargo, la creatinina de la madre la empieza a depurar el riñón del bebé desde las primeras horas de vida. La elevación de esta en las primeras horas de vida es un marcador fiable para detectar el daño renal en los pacientes prematuros, siempre y cuando se tome el tiempo en la que se realizan estas determinaciones y el porcentaje de su incremento.

No existen criterios bien establecidos para determinar el DRA, mucho menos la forma de actuar de los clínicos al enfrentarse a un problema como este, la mayoría de las clasificaciones se centran en los niveles de creatinina sérica y volumen urinario, sin embargo, los pacientes prematuros tienen variaciones fisiológicas dentro de este periodo por lo hacen un poco complejo su identificación.

Se debe conocer la definición de daño renal agudo además de su clasificación y la importancia de varios factores perinatales, que modifican la función renal, ya que en la etapa neonatal su diagnóstico llega a ser un gran reto tanto para especialistas como subespecialistas.

Se debe conocer la importancia de los efectos acerca de la administración materna de medicamentos en el riñón fetal y neonatal, porque el número de mujeres embarazadas que reciben medicamento durante la gestación va en aumento, esto aunado a que los avances en la medicina neonatal y perinatal han mejorado las tasas de supervivencia de los recién nacidos críticos, con aumento de la prematuridad, condición clínica que incrementa a su vez el riesgo de presentar daño renal agudo.

Algunas de las consecuencias repercuten hasta en la vida adulta de los individuos ya que el daño renal aguda condiciona enfermedades metabólicas, como hipertensión, síndrome metabólico, pero especialmente es factor condicionante para presentar enfermedad renal crónica, es por eso por lo que decidimos formularnos la pregunta de investigación de saber si existía relación entre los factores maternos con la determinación de la creatinina y la función renal del paciente pretérmino antes de las 72 horas de vida, tratar de dilucidar el paradigma de que la creatinina que presenta el bebé a esa edad es de la madre, con el objetivo de crear un marco estable mediante el cual se ha logrado mejoras continuas en las mediciones de la tasa de filtración glomerular en la población neonatal. Para proporcionar métodos cada vez más accesibles, para consolidar la toma de decisiones clínicas ante este tipo de paciente.

Se debería tener marcadores fidedignos, válidos, tempranos, accesibles de la función renal de recién nacido pretérmino, que puedan predecir mortalidad y morbilidad y que permitan establecer estrategias para disminuir el riesgo. De la mano con una inadecuada monitorización se subestima la incidencia de daño renal agudo durante su estancia en los servicios de terapia intensiva neonatal, cunero de transición o alojamiento conjunto de los hospitales.



HIPÓTESIS.

Existe relación entre los factores maternos y la creatinina sérica de prematuros menores de 37 semanas de gestación a las 72 horas de vida extrauterina.



OBJETIVOS.

Objetivo general

- Determinar cuáles factores maternos influyen en la función renal y en la determinación de creatinina sérica del paciente pretérmino menor de 37 semanas de gestación a las 72 horas de vida extrauterina.

Objetivos específicos

- Medir la creatinina sérica, sodio, urea y ácido úrico de la madre al nacimiento y en el puerperio inmediato, del recién nacido pretérmino.
- Medir la creatinina sérica, ácido úrico, urea y sodio del neonato al nacimiento y a las 72 horas de vida.
- Determinar los factores de riesgo perinatal.
- Correlacionar los factores de riesgo con la presencia de daño renal agudo.

Objetivos secundarios

- Relacionar la creatinina, urea, sodio y ácido úrico séricos neonatales al nacimiento 24, 48 y a las 72 horas de vida con los previos al evento obstétrico de la madre.



SUJETOS Y MÉTODOS.

Tipo de investigación: Observacional, prospectivo

Tipo de diseño: longitudinal

Características del estudio: Observacional, prospectivo y prolectivo

Lugar y duración: Departamento de neonatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, SLP. Se reclutaron binomios del periodo comprendido entre febrero de 2020 hasta noviembre de 2020.

Tamaño de la muestra:

Tipo de muestreo: Consecutivo por criterios de selección

Cálculo del tamaño de la muestra. Se hizo de la siguiente manera con un modelo de regresión múltiple por medio de la ecuación: Creatinina neonatal a las 72 horas de vida ~ Edad materna + creatinina materna durante el parto + ácido úrico materno durante el parto + urea materna durante el parto + sodio materno durante el parto + SDG + peso neonatal al nacimiento

Se consideraron 7 variables cada una con 1 grado de libertad que multiplicar por 10-20 repeticiones cada variable y se tomó en cuenta que la variable de salida era continua, el resultado fue 70-140 binomios.

Criterios de inclusión

- Binomio madre-hijo prematuro menor de 37 semanas de gestación
- Peso de producto mayor a 980 gramos
- Paciente con obtención exitosa de las muestras por catéter arterial o punción.

- Que aceptaran participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado

Criterios de no inclusión

- Prematuros no nacidos en el Hospital Central ó que llegaran de traslado al mismo.
- Pacientes con malformaciones congénitas mayores clínicamente evidentes.
- Pacientes con malformaciones congénitas renales con diagnóstico prenatal.
- Paciente con hemoglobina menor a 14 mg/dl en laboratorios basales.

Criterios de eliminación

- Malformación renal en el recién nacido, detectada en UCIN.
- Pacientes en los que la edad gestacional por ginecología no coincidió con la valoración neonatal.

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Variable Dependiente

- Niveles séricos de creatinina

Variable Independiente

- Edad gestacional
- Peso del producto
- Comorbilidades maternas
- Medicamentos administrados
- Edad materna

VARIABLES DE CONTROL

- Sexo del producto.

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Creatinina	Nivel medido de creatinina sérica	0-10	Mg/dl	Continua
Independiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Medicamento	Medicamento administrado al binomio antenatalmente, perinatalmente	0 =antihipertensivos 1 = esteroides 2= antibioticos 3= tocoliticos 4=anestesicos 5=antiinflamatorios no esteroideos	N/A	Ordinal
Edad gestacional	Edad del producto desde su concepción	24-36	semanas	Continua
Comorbilidades maternas y neonatales	Patologías maternas a las que está expuesto el producto durante la gestación	0=Preeclampsia o trastornos hipertensivos 1=Diabetes mellitus 2=Asfixia perinatal 3=trastornos hemorrágicos 4=alteraciones de la placenta	N/A	Ordinal

		5=enfermedades autoinmunes		
Peso del producto	Peso obtenido al momento del nacimiento	0-1500	Gramos	Continua
Edad materna	Años cumplidos por el paciente al momento de la resolución del embarazo	15 – 45	Años	Continua
Creatinina materna	Nivel medido de creatinina sérica materna	0-10	Mg/dl	Continua
Variables de Control				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Sexo del producto	Rasgo biológico sexual del producto	0 = mujer 1 = hombre	N/A	Dicótoma

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos fueron expresados como media, desviación estándar, mediana y rangos intercuartílicos, de acuerdo con su distribución de los datos mediante qqplot y test de Shapiro Wilk, la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene. La correlación de las variables se realizó mediante R de Pearson si los datos tuvieron distribución normal y R de Spearman si la distribución fue no normal. Para comparar las variables continuas se utilizó suma de rangos de Wilcoxon. Para la comparación de las variables categóricas se empleó chi-cuadrada cuando las frecuencias mínimas esperadas fueron mayores a 5, y prueba exacta de Fisher cuando estas resultaron menores a 5. Se procedió a la realización de un modelo de regresión múltiple para valorar la influencia de distintos factores con respecto a los niveles de creatinina neonatales a las 72 horas de vida, con la siguiente fórmula: Creatinina neonatal a las 72 horas de vida (Cr_3) ~ Edad materna + creatinina materna (Cr_{pre}) + ácido úrico materno ($Ac\ \acute{U}rico\ pre$) + urea materna ($Urea\ pre$) + sodio materno ($Na^+\ pre$), previos al evento obstétrico + SDG + peso neonatal al nacimiento. El modelo final obtenido: $Cr_3 \sim Urea\ pre + Na^+\ pre + SDG$. Se valoró la multicolinealidad de las variables mediante el paquete VIF. Se consideró como estadísticamente significativo una $p = <0.05$. El análisis se realizó mediante el programa R Studio versión R i386 4.0.2.



ÉTICA.

El estudio fue evaluado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central Dr. "Ignacio Morones Prieto" el cual quedó bajo el registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, (ANEXO IV) así como por el Comité de Investigación del hospital con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427 (ANEXO V), en el cual el dictamen fue aprobado, quedó registrado bajo el número 106-19. Posteriormente se inició con la captura de pacientes para el desarrollo del estudio. Se obtuvo el consentimiento de los padres a través de un documento en donde se especificó el objetivo de éste, los métodos de medición y las técnicas que se utilizaron, todo esto bajo confidencialidad de los datos obtenidos. De acuerdo con la ley general de salud en el artículo 17 capítulo II, se catalogó como investigación de riesgo menor al mínimo ya que se utilizaron datos que se obtuvieron a través de procedimientos comunes, en exámenes físicos, bioquímicos o psicológicos de rutina.

Las maniobras que se utilizaron se consideraron de riesgo menor por lo que no transgredieron las normas de la ley federal de salud.

Se catalogó como investigación de riesgo menor al mínimo ya que no se aplicó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participen en el estudio.

RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio un total de 127 binomios que recibieron atención del trabajo de parto en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en el área de tococirugía, con una media de edad materna de 26.1 (± 6.56) años. A las que se les realizaron estudios de laboratorio de manera pre y post evento obstétrico.

Se excluyeron 15 binomios por fallecimiento del producto, 9 por causa de choque séptico, 3 por choque cardiogénico, 2 por complicaciones secundarias a neumotórax a tensión y uno por choque hipovolémico, 2 de los pacientes que presentaron DRA fallecieron por choque séptico. (Gráfica 1)



La resolución del embarazo fue por parto o cesárea. Con firma previa del consentimiento informado, donde se les explicó acerca del protocolo, se revisó el expediente tanto de la madre como el del producto para obtener las características demográficas, además de tomar muestras de laboratorio de manera programada para ser analizadas.

La edad media de las embarazadas fue de 26.1 [± 6.56] (14-41) años. La media en el número de gestación es de 2 ± 1.1 gestas (1-6) gesta. La resolución del embarazo 100 fueron cesáreas que representa el 78.7% y 27 se resolvieron mediante parto (21.3%).

Características demográficas y resultados de laboratorio maternas		
Variable	Resultado	
	Cohorte n= 112	
Edad (años), (DE), [IQR]	26.1 (\pm 6.56), 25 [9]	
Antihipertensivo (%)	25 (22.3)	
Glucocorticoide (%)	82 (73.2)	
Antibiótico (%)	82 (73.2)	
Tocolítico (%)	21 (18.75)	
Anestésico (%)	89 (79.46)	
EHE (%)	25 (22.3)	
DMG (%)	6 (5.35)	
Trastornos hemorrágicos (%)	1 (9)	
Patología placentaria (%)	4 (3.57)	
Enfermedad autoinmune (%)	2 (1.75)	
SARS-COV-2 (%)	4 (3.57)	
	Previa al evento obstétrico	Puerperio inmediato
Creatinina (mg/dl), (DE), [IQR]	0.6 (\pm 0.23), 0.57 [0.12]	0.63 (\pm 0.28), 0.59 [0.1]
Ácido úrico (mg/dl), (DE), [IQR]	5.28 (\pm 1.05), 5.27 [1.15]	5.73 (\pm 0.82), 5.72 [0.79]
Urea (mg/dl), (DE), [IQR]	18.48 (\pm 5.52), 18.24 [6.79]	25.94 (\pm 8.4), 23.86 [7.45]
Sodio (mEq/l), (DE), [IQR]	135.37 (\pm 1.58), 135 [2]	137.91 (\pm 2.56), 138 [1]

Cuadro 5. Características demográficas y datos de laboratorio maternos

Cuadro 5. EHE: Enfermedad hipertensiva del embarazo, DMG: Diabetes mellitus gestacional, DE: Desviación estándar, IQR: Intervalos de confianza

Los niveles de creatinina previos al evento obstétrico fueron de 0.6 (\pm 0.23) mg/dl, mientras que en el puerperio inmediato de 0.63 (\pm 0.28). Los resultados de laboratorio y factores de riesgo maternos se resumen en el cuadro 5:

Con respecto a los resultados descriptivos neonatales fueron, 34 (30.4%) mujeres, 78 fueron hombres (79.6%), con una media de edad de 33.04 (± 2.42) SDG, peso de 1727.03 (± 555.50) gramos. Los niveles de creatinina a las 24 horas posteriores al nacimiento de 0.75 (± 0.31) mg/dl, a las 48 horas de 0.82 (± 0.20) mg/dl y las 72 horas de 0.74 (± 0.24) mg/dl. Únicamente 6 (5.35%) RN desarrollaron DRA. Los resultados de laboratorio neonatales se resumen en el cuadro 6.

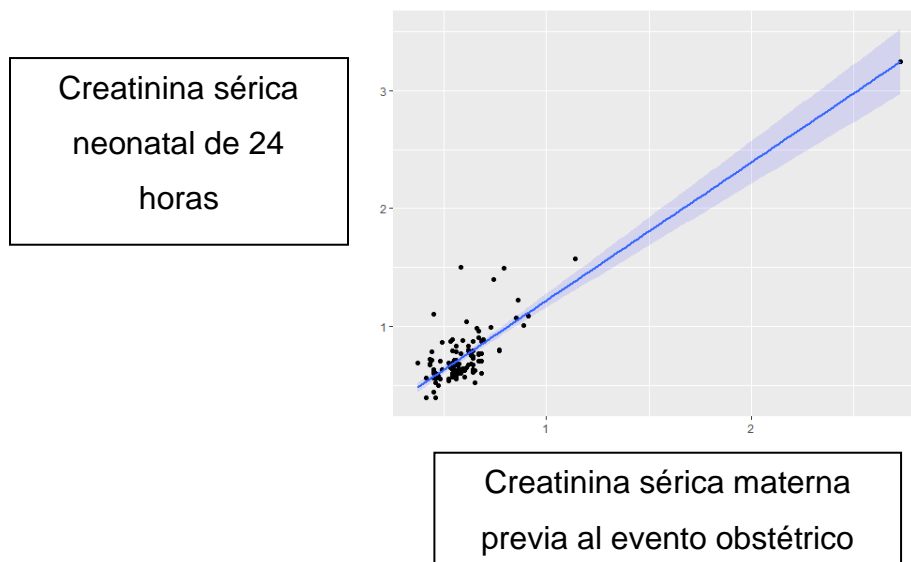
Características demográficas y resultados de laboratorio neonatales			
Variable	Resultado		
	Cohorte n= 112		
Edad (SDG), (DE), [IQR]	33.04 (± 2.42), 33.6 [2.52]		
Peso (g), (DE), [IQR]	1727.03 (± 555.50), 1715 [777.5]		
Sexo femenino (%)	34 (30.4%)		
Sexo masculino (%)	78 (79.6%)		
DRA (%)	6 (5.35%)		
Asfixia perinatal	1 (0.9%)		
	A las 24 h	A las 48 h	A las 72 h
Creatinina (mg/dl), (DE), [IQR]	0.75 (± 0.31), 0.67 [0.18]	0.82 (± 0.20), 0.8 [0.18]	0.74 (± 0.24), 0.72 [0.24]
Ácido úrico (mg/dl), (DE), [IQR]	5.94 (± 1.55), 5.75 [1.75]	5.97 (± 1.38), 5.86 [1.55]	4.77 (± 1.55), 4.71 [2.14]
Urea (mg/dl), (DE), [IQR]	22.19 (± 11.61), 19.4 [8.55]	31.22 (± 20.45), 24.59 [16.45]	30.96 (± 25.83), 24.67 [23.43]
Sodio (mEq/l), (DE), [IQR]	135.79 (± 4.67), 136 [4]	136.00 (± 5.50), 137 [6]	138.25 (± 5.40), 139 [6]

Cuadro 6. Características demográficas y resultados de laboratorio neonatales

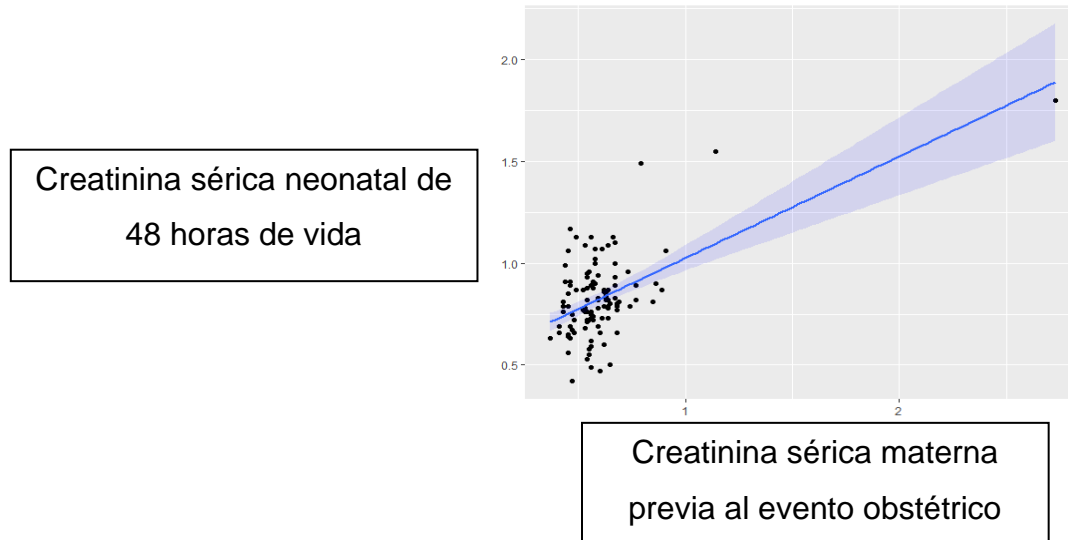
Cuadro 6. SDG: Semanas de gestación, DE: Desviación estándar, IQR: Intervalos de confianza, LRA: Lesión renal aguda.

La edad de los RN que no presentaron DRA tuvo una media de 33.16 SDG (± 2.38) y mediana 34 [2.600], mientras lo que presentaron el evento fue de 30.83 SDG (± 2.20) y mediana 2.625 [0.90], $p= 0.021$. El peso de los RN que no presentaron DRA tuvo una media de 1746.63 gramos (559.41) y mediana de 1775 [787.50], mientras lo que presentaron el evento fue de 1380.83 gramos (355.87) y mediana de 1440 [628.75], $p= 0.084$.

Se correlacionaron los niveles maternos de creatinina previos al evento obstétrico (Cr pre) con respecto a los niveles neonatales de creatinina a las 24 horas (Cr1): 0.86 (95% IC 0.81, 0.90), $p= <0.00001$ (Gráfica 2), niveles maternos de Cr pre con respecto a los niveles neonatales de creatinina a las 48 horas (Cr2): 0.57 (95% IC 0.43, 0.68), $p= <0.00001$ (Gráfica 3), y niveles maternos de Cr pre con respecto a los niveles neonatales de creatinina a las 72 horas (Cr3): 0.17 (95% IC -0.01, 0.34), $p= 0.06$.



Gráfica 2. Correlación de niveles de Cr pre con los neonatales a las 24 horas



Gráfica 3. Correlación de los niveles de Cr pre con los neonatales a las 48 horas

Se correlacionaron los niveles maternos de ácido úrico previos al evento obstétrico (Ac. Úrico pre) con respecto a los niveles neonatales de Cr1: -0.10 (95% IC -0.28, 0.07), $p= 0.25$, niveles maternos de Ac. Úrico pre con respecto a los niveles neonatales de Cr2: -0.007 (95% IC -0.19, 0.17), $p= 0.93$ y niveles maternos de Ac. Úrico pre con respecto a los niveles neonatales de Cr3: 0.085 (95% IC -0.10, 0.26), $p= 0.37$.

Se correlacionaron los niveles maternos de urea previos al evento obstétrico (urea pre) con respecto a los niveles neonatales de Cr1: 0.37 (95% IC 0.20, 0.52), $p= <0.00001$, niveles maternos de urea pre con respecto a los niveles neonatales de Cr2: 0.31 (95% IC 0.13, 0.46), $p= 0.0008$ y niveles maternos de urea pre con respecto a los niveles neonatales de Cr3: 0.20 (95% IC 0.02, 0.38), $p= 0.02$.

Se correlacionaron los niveles maternos de sodio previos al evento obstétrico (Na+ pre) con respecto a los niveles neonatales de Cr1: -0.23 (95% IC -0.40, -0.05), $p= 0.01$, niveles maternos de Na+pre con respecto a los niveles neonatales de Cr2: -

0.17 (95% IC -0.34, 0.01), $p=0.069$ y niveles maternos de Na^+ pre con respecto a los niveles neonatales de Cr_3 : -0.16 (95% IC -0.34, 0.01), $p=0.07$.

Se procedió a la realización de un modelo de regresión múltiple para valorar la influencia de distintos factores con respecto a los niveles de creatinina neonatales a las 72 horas de vida, el modelo final obtenido: $\text{Cr}_3 \sim \text{Urea pre} + \text{Na}^+ \text{ pre} + \text{SDG}$ con una R^2 ajustada = 0.14, $p=0.0002$.

Posteriormente se analizaron las variables categóricas con respecto al desarrollo de DRA en los recién nacidos mediante chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según las frecuencias mínimas esperadas. Al comparar la frecuencia de DRA según el sexo, de los 34 RN femeninos: 3 (8.8%) tuvieron LRA, mientras que de los 78 RN masculinos: 3 (3.84%) desarrollaron DRA, $p=0.25$, OR = 2.39. 1 RN presentó asfisia perinatal sin presentar DRA, $p=0.19$, OR = 7.29. De los pacientes con DRA 2 fallecieron, a causa de complicaciones por choque séptico, 4 quedaron con vida.

Con respecto a la administración de antihipertensivo antes del parto y el desarrollo de DRA neonatal, 25 madres recibieron el tratamiento: 1 (4%) RN tuvo DRA y de las que no se les administró antihipertensivo: 5 (5.74%) de sus RN desarrollaron DRA, $p=0.59$, OR = 0.68. Con respecto a la administración de terapia esteroidea para maduración pulmonar antes del parto y el desarrollo de DRA neonatal, 30 madres no recibieron el tratamiento: 1 (3.3%) RN tuvo DRA, 67 (59.8%) se les administró betametasona: 5 (7.4%) de sus RN desarrollaron DRA, 15 (13.4%), con administración de dexametasona: ninguno de sus RN desarrolló DRA, $p=0.58$. Con respecto a la administración de antibiótico antes del parto y el desarrollo de DRA neonatal, 82 madres recibieron ampicilina como tratamiento: 5 (6.1%) de sus RN tuvieron DRA y de las que no recibieron antibiótico: 1 (3.3%) RN desarrollo DRA, $p=0.48$, OR = 1.87. Con respecto a la administración de tocolítico antes del parto y el desarrollo de LRA neonatal, 21 madres recibieron el tratamiento: 2 (9.5%) de sus RN tuvieron DRA y de las que no recibieron tocolítico: 4 (4.39%) RN desarrollo DRA, $p=0.31$, OR: 2.26. Con respecto a la administración de anestésico antes del parto y el desarrollo de DRA neonatal, 89 madres recibieron el tratamiento con bloqueo peridural a base de fentanyl/morfina: 6 (6.7%) de sus RN tuvieron DRA, y de las que

no recibieron anestésico: ningún RN desarrollo DRA, $p= 0.53$, $OR= 1.65$. Con respecto a la administración de líquidos antes del parto y el desarrollo de DRA neonatal, 22 madres recibieron líquidos para mantener vena permeable: ninguno RN tuvo LRA, 65 madres recibieron solución Glucosada o Hartmann 500 ml P/8 horas: 4 (6.1%) RN desarrollo DRA y 25 madres recibieron Sulfato de Mg + fisiológico en infusión 1000 ml para 8/horas: 2 (8%) de sus RN presento DRA, $p= 0.71$.

En cuanto a patología materna, 25 mujeres presentaron alguna enfermedad hipertensiva del embarazo: 1 (4%) de sus RN desarrolló DRA, mientras que las madres que no presentaron enfermedad hipertensiva del embarazo: 5 (5.7%) de sus RN tuvo DRA, $p= 0.59$, $OR= 0.68$. Sobre la diabetes mellitus gestacional, 6 mujeres presentaron la enfermedad: ninguno de sus RN desarrolló DRA, mientras que los hijos de madres que no presentaron diabetes mellitus gestacional: 6 (5.6%) ninguno de sus RN tuvo DRA, $p= 0.44$, $OR= 2.04$. Sobre la presentación de trastorno hemorrágico, 1 mujer presentó la enfermedad: el RN no desarrolló DRA, mientras que las madres que no presentaron trastorno hemorrágico: 6 (5.4%) de sus RN tuvo DRA, $p= 0.94$. Sobre la presentación de alguna patología placentaria, 4 mujeres presentaron la enfermedad: ninguno de sus RN desarrolló DRA, mientras que las madres que no presentaron PP: 6 (5.5%) de sus RN tuvo DRA, $p= 0.45$, $OR= 1.99$. Sobre la presentación de alguna enfermedad autoinmune, 2 mujeres presentaron la enfermedad: ninguno de sus RN desarrolló DRA, mientras que las madres que no presentaron enfermedad autoinmune: 6 (5.45%) ninguno de sus RN tuvo DRA, $p= 0.25$, $OR= 4.87$ Sobre la presentación de infección por SARS-COV-2, 4 mujeres presentaron la infección: ninguno de sus RN desarrolló DRA, mientras que las madres no infectadas: 6 (5.5%) de sus RN tuvo DRA, $p= 0.45$, $OR=1.99$. Los datos se resumen en la siguiente tabla:

Cuadro.7 Relación entre factores de riesgo y DRA

Factores	DRA	No DRA	Hombres	Mujeres	
Con DRA			3 (3.84%)	3 (8.8%)	
Enfermedad hipertensiva del embarazo	1	5	0	1 (2.93%)	p=0.59 OR= 0.68
Diabetes mellitus	0	6	0	0	p= 0.44 OR= 2.04
Alteraciones placentarias	2	4	2 (2.46%)	0	p= 0.45 OR= 1.99
Asfixia Perinatal	0	6	0	0	p= 0.19, OR= 7.29
Administración de antihipertensivos	1	5	0	1 (2.93%)	p=0.59 OR= 0.68
Administración de antibiótico por infección	5	1	3 (3.84%)	2 (5.86%)	p= 0.48 OR= 1.87
Administración de terapia esteroidea	5	1	2 (2.46%)	3 (8.8%)	p= 0.58 OR=0.68
Administración de tocolítico previo al evento obstétrico	2	4	1 (1.28%)	1 (2.93%)	p= 0.31 OR: 2.26
Administración de anestésicos	6	0	3 (3.84%)	3 (8.8%)	p= 0.53 OR= 1.65
Cesárea	6	0	3 (3.84%)	3 (8.8%)	p= 0.53 OR= 1.65
SARS-CoV2	0	4	0	0	p= 0.45 OR=1.99.

Cuadro 7. relación de factores de riesgo con DRA

DISCUSIÓN.

El DRA es un problema grave que pone en peligro la vida de los recién nacidos, especialmente de los pretérmino. La monitorización de creatinina sérica se puede emplear para la identificación de DRA en las primeras horas de vida, en nuestro estudio encontramos una frecuencia menor a la reportada a nivel mundial con respecto a DRA³⁸, discretamente menor en otro estudio reportado por Youseff y cols, en el que encontraron una incidencia del 10.5%³⁹.

Comparamos resultados con los obtenidos en la tesis realizada dentro de este mismo hospital a cargo de la Dra. Lorena Adriana Carrete, un estudio retrospectivo en el cual se describía la incidencia de DRA en los pacientes hospitalizados en la UCIN en un periodo de 5 años, en esta se observó una incidencia mayor de alrededor del 15%, comparado con nuestro estudio el resultado a menos de 1 año fue menor, alrededor 7.6%⁴⁰. La incidencia de DRA disminuyó a la mitad probablemente porque al ser un estudio prospectivo pudimos controlar todas las variables además de tener monitorizado a nuestro paciente correctamente tenemos un mejor manejo de líquidos y aporte adecuado de electrolitos, con lo cual disminuimos uno de los mayores factores para presentar LRA en etapa neonatal. En comparación con un estudio similar llevado a cabo por la Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal en el HCIMP en el 2009, en donde se reporta la frecuencia de DRA en las primeras 48 horas en pacientes prematuros fue mayor a la obtenida en este estudio, alrededor de 26%³⁷. Consideramos que las diferencias encontradas en la incidencia de DRA pueden explicarse por qué en los diferentes estudios se tomaron criterios diferentes para establecer el diagnóstico de DRA, y solo pocos toman en cuenta el volumen urinario, ya que en la etapa neonatal el paciente pretérmino tiene una fase poliúrica inicial.

Pudimos encontrar algo similar a lo que encontraron Walker y cols, refieren que a menor edad gestacional y menor peso al nacimiento existe mayor riesgo de



presentar DRA. Ya que todos los pacientes con DRA eran menores de 34 semanas de gestación, sin embargo, no todos los pacientes tenían peso menor a 1500 gramos⁴¹, no encontramos una asociación entre la administración de medicamentos nefrotóxicos con la asociación de DRA como lo propone en el mismo estudio⁴¹.

Como se sabe la prematurez y la asfixia perinatal son dos de los principales factores de riesgo para presentar DRA, así como la administración antenatal de antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, cefalosporinas y diuréticos en nuestro estudio no encontramos significancia estadística de estos factores, pero puede explicarse por el número de binomios que se estudiaron.

Por todo lo anterior es importante tener en cuenta que existen factores del recién nacido que pueden interferir con el desarrollo del riñón, por lo que es importante identificarlos oportunamente, para intervenir terapéuticamente y evitar las complicaciones a largo plazo.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

- Consideramos que durante el periodo neonatal interfieren más factores para la determinación de creatinina y función renal.
- Deben tomarse en cuenta para próximos estudios, calificación Apgar obtenido posterior al nacimiento, balance hídrico, conteo de líquidos administrados durante la estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica, días de fototerapia, administración de medicamentos nefrotóxicos, antibióticos, diuréticos, anticomiciales (dosis, días).
- Se sugiere realizar un estudio con un número mayor de madres preeclámpticas, enlistar los medicamentos administrados, estudiar la función renal del RN o realizar un comparativo entre madres preeclámpticas y sanas en relación con la función renal del RN.
- El paciente críticamente enfermo necesita monitoreo estrecho de algunos biomarcadores, para identificar algunas situaciones que favorecen o empeoran el pronóstico, sin excluir la funcionalidad renal, se debe considerar el peso, el volumen circulante total de sangre de algunos pacientes, sobre todo los que tengan peso al nacimiento menor de 1500 gramos, ya que incrementa el riesgo de anemia iatrógena y la necesidad de trasfusión.

CONCLUSIONES.

- Considerar el diagnóstico de DRA en etapa neonatal, ya que la intervención ante este problema resulta ser crucial para prevenir enfermedades en la edad adulta.
- Recomendamos mejorar el manejo de los líquidos en la madre previo a la resolución de su embarazo, consideramos que el trabajo de parto es un estado crítico tanto para la madre como para el recién nacido, en mayor magnitud si este es pretérmino.
- Determinar los niveles de creatinina, sodio, ácido úrico y urea, séricos al menos cada 24 horas durante las primeras 72 horas de vida son útiles para prevenir el desarrollo de DRA.
- El manejo de los líquidos resulta ser más estrecho, con toma de muestra al menos cada 24 horas, previene DRA.
- Hay factores propiamente neonatales que contribuyen con la presencia de DRA en esta etapa.
- Existe alta correlación entre la Cr pre y la creatinina neonatal a las 24 horas, moderada correlación a las 48 horas, baja correlación a las 72 horas de vida.
- No se logró determinar la asociación entre factores de riesgo y la presencia de DRA en los RNPT.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, Pilar Bertran A, Meraldi M, Harris Requejo J, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31- 38.
2. Potter EL, Thierstein ST. Glomerular development in the kidney as an index of fetal maturity. *J Pediatr.* 1943; 22(6):695–706.
3. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Monga G, Zaffanello M, Van Eyken P, Fanos V. Morphogenesis, and molecular mechanisms involved in human kidney development. *J Cell Physiol.* 2012; 227(3):1257– 1268
4. Ottonello G, Dessì A, Neroni P, Trudu ME, Manus D, Fanos V. Acute kidney injury in neonatal age. *J Pediatr Neonatal Individ Med.* 2014;3(2): e030246.
5. Cloherty y Stark. Samuels. J. A. *et al.* Enfermedades renales neonatales. *Manual de Neonatología.* 2017. 8°. (28). 346-348.
6. Hosseini R, Otukesh H, Rahimzadeh N,. Glomerular Function in Neonates. *Irán J Kidney Dis.* 2012;6(3):166-172.
7. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Puddu M, Marinelli V, Zaffanello M, Fanos V. Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants: lessons from autopsy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(Suppl 3):129– 133
8. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec.* 1992; 232(2): p. 194–201.

9. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatr Nephrol.* febrero de 2009;24(2): 265-274.
10. Allegaert, K. *et al*, Renal Precision Medicine in Neonates and Acute Kidney Injury: How to Convert a Cloud of Creatinine Observations to Support Clinical Decisions. 2020. *Frontiers in Pediatrics.*
11. Allegaert K, *et al*. Creatinine at Birth Correlates with Gestational Age and Birth Weight: Another Factor of the Imbroglío in Early Neonatal Life. *Neonatology.* 2020.117(5): 637-640.
12. Thayyil S, Sheik S, Kempley ST, Sinha A. A gestation- and postnatal age-based reference chart for assessing renal function in extremely premature infants. *J Perinatol.* marzo de 2008;28(3):226-229.
13. Rios, D.R. *et al*. Creatinine filtration kinetics in critically ill neonates. *Pediatr Res* (2020). DOI: 10.1038/s41390-020-0977-4.
14. Cataldi L. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case-control study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 7 de junio de 2005;90(6):F514-519.
15. Salazar Gutierrez. M. L. *et al*. Concordancia de la filtración glomerular con la depuración de creatinina en orina de 24 horas, Fórmula de Schwartz actualizada. *Bol. Med. Hosp Infant. Mex.* 2016; 73 (3): 181-187.
16. Kastl JT. Renal function in the fetus and neonate – the creatinine enigma. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):83-89.

17. Brocklebank JT. Renal failure in the newly born. Arch. Dis. Child. 1988;63(8):991-994.
18. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. Pediatr Nephrol. 2016;31(12):2213-2222.
19. Hentschel R, Lodige B, Bulla M. Renal insufficiency in the neonatal period. Clin Nephrol. 1996; 46(1): 54-58
20. Van der Heijden B, Gubler MC. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. Pediatr Nephrol. 1995; 9(5): 675.
21. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, Baycroft A, Fraser CD, Nelson D, Jefferies JL. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012; 143(2): 368-374.
22. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. Kidney Int. Kidney Int. 2011; 79(1): 33-45
23. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. Pediatrics. 2006; 117(6): 1979-1987.
24. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects Of Maternally Administered Drugs On The Fetal And Neonatal Kidney: Drug Saf. 2006;29(5):397-419.

25. Fryer HJ, Welsh GI. Renal Consequences of Therapeutic Interventions in Premature Neonates. *Nephron*. 2019;1-8.
26. Chawla D, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Fluid and Electrolyte Management in Term and Preterm Neonates. *Indian J Pediatr*. 2008; 75:5.
27. Stritzke. A *et al*. Renal consequences of preterm birth. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2017. 4:2.
28. Restrepo de Rovetto C. *et al*. Acute kidney injury applying pRifile scale in Children of Hospital Universitario del Valle in Cali, Colombia: Clinical features, management and evolution. *Colombia Médica*. 1 de julio de 2012; 43:200-205.
29. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y procedimientos en Neonatología. Enfermedades renales. México. 2015. (13). 255-258.
30. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, Mcgwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute Kidney Injury Reduces Survival in Very Low Birth Weight Infants. *Ped Res*. 2011; 69(4): 354-358.
31. Go H, Momoi N, Kashiwabara N, Haneda K, Chishiki M, Imamura T, et al. Neonatal and maternal serum creatinine levels during the early postnatal period in preterm and term infants. Ashton N, editor. *PLOS ONE*. 2018;13(5): e0196721.
32. Weintraub A, Carey A, Connors J, Blanco V, Green R. Relationship of maternal creatinine to first neonatal creatinine in infants o 30 weeks gestation. *J Perinatol*. 2015; 35:401-404.

33. Matsumura K, Matsuzaki Y, Hida M, Ikeda K, Awazu M. Tubular dysfunction in extremely low birth weight survivors. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(3):395-401.
34. Moreno Santillan AA, Briones Garduño JC, Diaz de Leon Ponce MA. Uric Acid in Pregnancy: New Concepts. En: Treviño-Becerra A, Iseki K, editores. *Contributions to Nephrology [Internet].* S. Karger AG; 2018.
35. Kumar N, Singh AK, Maini B. Impact of maternal serum uric acid on perinatal outcome in women with hypertensive disorders of pregnancy: A prospective study. *Pregnancy Hypertens.* octubre de 2017; 10:220-225.
36. Sequeira-Alvarado KA, Hernández-Pacheco JA. Ácido úrico como marcador pronóstico en pacientes con glomerulonefritis crónica durante el embarazo. *Ginecol Obstet México.* 2015;83:461-466.
37. Fonseca Leal, Ma Pilar. Asociación del ácido úrico y microalbuminuria para la determinación de la función renal en las primeras 48 horas de vida del recién nacido pretérmino. SLP, México. 2009-2010.
38. Mazaheri M, Rambod M. Risk factors analysis for acute kidney injury infants, predictive strategies. *Iranian Journal of Kidney diseases* 2019;13(5):310-15.
39. Yossuef D, Abd-Elrahman H, Shehab MM, Abd-Elrheem M. Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *Saudi. J Kidney Dis Transpl.* 2015,21(1):67-72
40. Carrete Díaz, Lorena Adriana *et. al.* Factores Asociados a Daño Renal Agudo en Recién Nacidos que ingresan a la Unidad De Cuidados Intensivos



Neonatales. Tesis Especialidad de Neonatología 2020. Archivos Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí. México.

41. Walker M, Clark R, Spitzer A. Elevation in plasma creatinine and renal failure in premature neonates without major anomalies: terminology, occurrence and factors associated with increased risk. J Perinatol 2011;31(3):199-205.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Neonatología