

*Di Gifico, Florencia Paula*

## **Prevalencia de injuria renal aguda en recién nacidos prematuros de muy bajo peso: estudio de corte transversal**

Carrera de Especialización en Neonatología

*Tesis 2022*

*Cita sugerida:* Di Gifico FP. Prevalencia de injuria renal aguda en recién nacidos prematuros de muy bajo peso: estudio de corte transversal. [trabajo final de especialización] [internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2022 [citado AAAA MM DD]. 22 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisyt/20230522145420/trabajo-final-di-gifico-florencia.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente. Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



INSTITUTO UNIVERSITARIO  
HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
BECA DE PERFECCIONAMIENTO EN NEONATOLOGÍA

“Prevalencia de injuria renal aguda en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Estudio de corte transversal. ”

**Di Gifico Florencia Paula**

**DNI 34143637**

**Noviembre 2022**

**TUTORES: Paola Carrascal**

**DIRECTOR: Fernanda Galletti**

## **Prevalencia de injuria renal aguda en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Estudio de Corte transversal.**

### **RESUMEN**

**Introducción:** La injuria renal aguda ocurre frecuentemente en la unidad de cuidados intensivos neonatales, especialmente en la población de recién nacidos prematuros de muy bajo peso. La misma es multicausal; la inmadurez del riñón, las alteraciones hemodinámicas, las infecciones perinatales y nosocomiales; y los múltiples medicamentos nefrotóxicos.

**Objetivos:** 1) Estimar la prevalencia de IRA en pacientes prematuros  $\leq 1500$  gr y  $\leq 32$  semanas, durante los primeros 15 días de vida; 2) Conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de la misma.

**Métodos:** Estudio de corte transversal. Se incluyeron consecutivamente todos los recién nacidos prematuros de la edad gestacional mencionada, nacidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre el 01/01/2018 y el 31/03/2022. Se excluyeron pacientes con, anomalía renal congénita u otra malformaciones mayores, anomalías cromosómicas, asfisia perinatal, antecedentes de oligo-polihidramnio y cirugías o muerte dentro de los 15 días de vida. Se definió injuria renal aguda de acuerdo con la definición neonatal KDIGO; basada en el valor de creatinina sérica.

Para conocer los factores asociados, no se cumplieron los supuestos de la regresión logística, por lo que se reportan los resultados del análisis univariado (OR IC 95%).

### **Resultados:**

Se incluyeron 92 pacientes. La prevalencia de injuria renal aguda fue del 10,8 % (IC 95% 5-19%), con una disminución no significativa en los años de observación.

No hubo diferencias significativas en la edad gestacional ni en el peso de nacimiento entre aquellos que desarrollaron injuria renal y aquellos que no la presentaron. El ductus arterioso hemodinámicamente significativo ( $p= 0,015$ ; OR 4,8 IC 1,2-19 ) y el uso de nefrotóxicos ( $p= 0,020$ ; OR 8,5 IC 1-70) fueron variables asociadas a la injuria renal

aguda en el análisis univariado. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de morbilidades neonatales entre ambos grupos.

### **Conclusión:**

Cada 10 pacientes, 1 desarrollo injuria renal aguda. El ductus y los medicamentos nefrotóxicos son factores que podrían contribuir a su desarrollo. Se necesitan estudios con mayor tamaño muestral para poder comprender la epidemiología, los factores de riesgo y el impacto de la injuria renal a largo plazo..

### **INTRODUCCIÓN:**

El nacimiento prematuro, definido como aquel que ocurre antes de las 37 semanas de edad gestacional (EG), se asocia a mayor riesgo de morbimortalidad neonatal, especialmente en los menores de 32 semanas EG y/o 1500 g de peso de nacimiento (PN). (1) Éstos últimos, denominados recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), representan el 1,1% del total de los nacimientos en Argentina, y contribuyen significativamente a la mortalidad infantil (40,7%) y neonatal (52,6%). (2)

En los últimos años, los avances en la atención neonatal permitieron una mayor sobrevivencia a expensas de un aumento en la morbilidad a largo plazo, principalmente de órganos que experimentan un marcado crecimiento y maduración durante el final de la gestación. (3) Por lo anteriormente descrito, la disfunción renal se observa comúnmente en los RNMBP, (4) debido a que tienen menos nefronas funcionantes, siendo más vulnerables a injuria renal. (5)

La injuria renal aguda (IRA) se define clásicamente como una disminución repentina de la función renal que resulta en alteraciones del equilibrio de líquidos, electrolitos y productos de residuo. El diagnóstico de IRA en RNMBP es complejo, especialmente durante los primeros días postnatales, momento en el que son más vulnerables a desarrollarla. (6) A partir del año 2013, las guías de práctica clínica de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) recomienda utilizar para el diagnóstico de IRA el aumento de la creatinina sérica (CrS) y/o las alteraciones en el ritmo diurético. (7, 8)

La incidencia de IRA neonatal varía entre 2,5% al 17,6%, y podría llegar hasta el 40% en los RNMBP. (10-12) Numerosos factores de riesgo han demostrado estar asociados a la misma. Dentro de éstos podemos mencionar el menor PN, la EG y score de Apgar, el cateterismo arterial umbilical, la ventilación mecánica, el requerimiento de soporte inotrópico, la inestabilidad hemodinámica y la administración de medicamentos nefrotóxicos. (9–12) Aunque los RNMBP son más vulnerables a la IRA, el impacto a corto y largo plazo siguen siendo desconocidos, convirtiéndose en un área de creciente interés en la investigación médica. (13)

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de IRA en RNPT menores de 1500 g y 32 semanas de EG durante un período de tiempo predefinido e identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de IRA en esta población.

## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

Para estimar la prevalencia de período se diseñó un estudio de corte transversal. Se incluyeron consecutivamente todos los RNPT < 32 semanas y < 1500 g que nacieron en el Hospital Italiano de Buenos Aires, sede central, entre Enero 2018 y el 31 de Marzo de 2022.

Se excluyeron los pacientes con malformaciones mayores o anomalías cromosómicas, hidrops fetal, asfixia perinatal, oligo o polihidramnios y RNPT fallecidos dentro de los primeros 15 días de vida.

## **DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:**

### **VARIABLE PRIMARIA DE ESTUDIO**

**IRA:** De acuerdo a la recomendación de KDIGO, definimos IRA si alguno de los siguientes estuvo presente durante los primeros 15 días de vida:

- aumento en el nivel de CrS de 0,3 mg /dl dentro de las 48 h de vida,
- aumento de la Crs 1,5 - 1,9 veces del valor previo más bajo dentro de los 7 días previos.

Clasificamos la IRA en diferentes grados de severidad según lo establece la definición de IRA utilizada. (14) *(ver anexo I)*

Al igual que el estudio de Mian et al consideramos que el paciente no presentó IRA si solo tuvo un valor de CrS en los primeros 15 días de vida o si no cumplía con los requisitos previamente establecidos. (15)

### **Otras variables de interés:**

Se recabaron las siguientes variables neonatales:

- Al nacer: EG, PN, sexo, Apgar 1'- 5' min y diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) según las curvas de crecimiento obstétricas de Hadlock.
- Durante los primeros 15 días de vida (ddv): CrS dentro de las primeras 48 h tras el nacimiento, CrS entre el 7 - 15 ddv, exposición a medicamentos nefrotóxicos (indometacina, ibuprofeno, antibióticos, antifúngicos, diuréticos), peso (g) desde el 2-15 ddv (se calculó el mayor porcentaje de descenso de peso respecto de PN). También se recabaron ciertas condiciones como (a) hipotensión, definida como tratamiento con presores; (b) insuficiencia respiratoria, definida como requerimiento de ventilación mecánica y el mayor soporte respiratorio requerido en los primeros 15 ddv, (c) presencia de ductus arterioso persistente (DAP), (d) diagnóstico de hemorragia intracerebral (HIC) y (e) enterocolitis necrotizante (ECN).

Se obtuvieron las siguientes variables maternas: edad, uso de corticoides prenatales, uso de sulfato de magnesio; y condiciones comórbidas como corioamnionitis, alteración del doppler fetal y enfermedad renal.

### **RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN. CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS. CONFIDENCIALIDAD:**

Los pacientes elegibles y las variables de estudio se obtuvieron de la Red Neocosur. Ésta es una agrupación voluntaria de numerosas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de varios países de Sudamérica, cuya principal misión es mejorar

el cuidado neonatal y los resultados en la región. El registro de datos demográficos y resultados clínicos se realiza en forma prospectiva y sistemática, utilizando un formulario electrónico en línea.

Los datos faltantes se recabaron de la HCE tanto materna como del RN (fuente primaria). Los valores de CrS se recabaron de la HCE, siendo datos confiables ya que se dispone de los mismos en forma electrónica y no son transcripciones de estos a la historia clínica.

Para el presente estudio se creó una base de datos a la cual sólo tuvieron acceso los investigadores y sub investigadores del mismo, asegurando la confidencialidad de los datos.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Debido a la naturaleza del diseño, y al reclutamiento de pacientes nacidos a partir del año 2018, la toma de consentimiento informado fue impracticable. El presente estudio se realizó respetando las consideraciones relacionadas al cuidado de los participantes en investigación clínica incluidas en la Declaración de Helsinki y con acuerdo a la Guía para Investigaciones en Salud Humana (Resolución 1480/11) del Ministerio de Salud de la Nación. El estudio no presentó ningún tipo de riesgo para el paciente, y toda información obtenida de la base de datos de la Red Neocosur y de la HCE fue utilizada por los investigadores con estricta confidencialidad.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se calculó la prevalencia de período de IRA y luego por año de estudio, utilizando como denominador toda la población susceptible de desarrollar la misma. Las variables continuas se reportaron como medidas de tendencia central (media-mediana) y de dispersión (desvío estándar-rango intercuartil) según distribución, evaluada por el test de Shapiro Wilk. Se realizaron comparaciones entre pacientes que desarrollaron IRA y pacientes sin IRA, por medio de T-test o Mann Whitney según sean datos paramétricos o no paramétricos.

Las variables categóricas se reportaron como medidas de frecuencia, tanto absoluta como relativa. La diferencia de estas variables entre pacientes con IRA y pacientes sin este diagnóstico se calculó por medio de un chi2 o bien test Fisher según supuestos.

Para evaluar la asociación entre diferentes variables y el desarrollo de IRA se realizó un análisis univariado. Dado que no se cumplieron los supuestos para realizar una regresión logística, sólo se detallan los resultados del análisis univariado, reportando el OR y su IC 95%

Se consideró estadísticamente significativo a todo p-valor  $<0,05$ . Se utilizó el Software STATA 13 para el análisis.

Tamaño muestral y tipo de muestreo: no se realizó cálculo del tamaño muestra. Se incluyeron consecutivamente todos los pacientes con criterio de elegibilidad, siendo éste un muestreo por conveniencia.

## **RESULTADOS:**

Durante el periodo de estudio nacieron 113 RNPT, de los cuales 92 cumplieron con los criterios de inclusión. En la Figura 1 se observa el flujograma de pacientes.



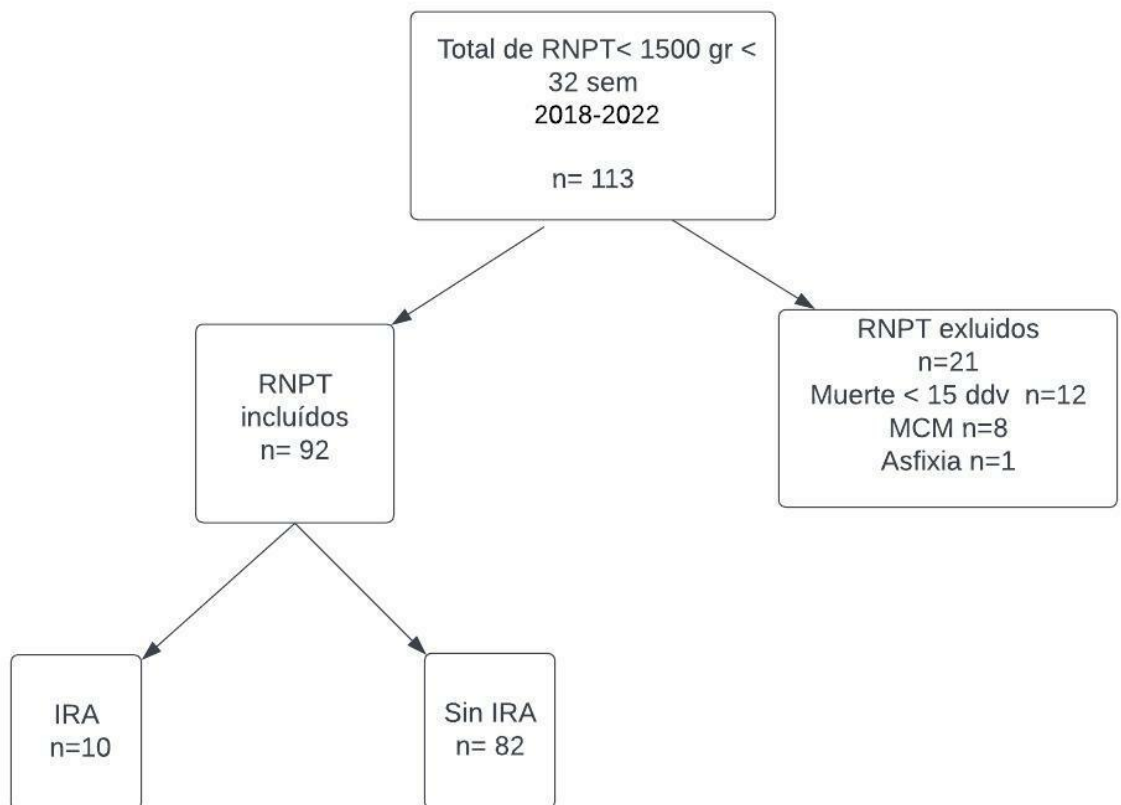


Figura 1. Flujograma de pacientes.

MCM: malformación congénita mayor; IRA: injuria renal aguda; RNPT: recién nacido pretérmino

La mediana de EG de los 92 pacientes incluidos fue de 30 semanas (RIC 28 - 31) y el PN de 1052 g (RIC 857-1315). La prevalencia de IRA en el periodo de estudio fue del 10,8% (IC 95% 5-19%). Los pacientes con menor EG, tuvieron mayor solicitud de CrS desde el nacimiento lo que podría influir en los resultados de la prevalencia de IRA.

En la Figura 2 se observa la prevalencia de IRA discriminando cada año de estudio. Si bien la prevalencia de IRA disminuyó en el transcurso de los años, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las mismas ( $p = 0,48$ ).

Asimismo, todos los pacientes que desarrollaron IRA, presentaron una IRA estadio 1 (leve) según la clasificación utilizada y ningún paciente requirió terapia de reemplazo renal.

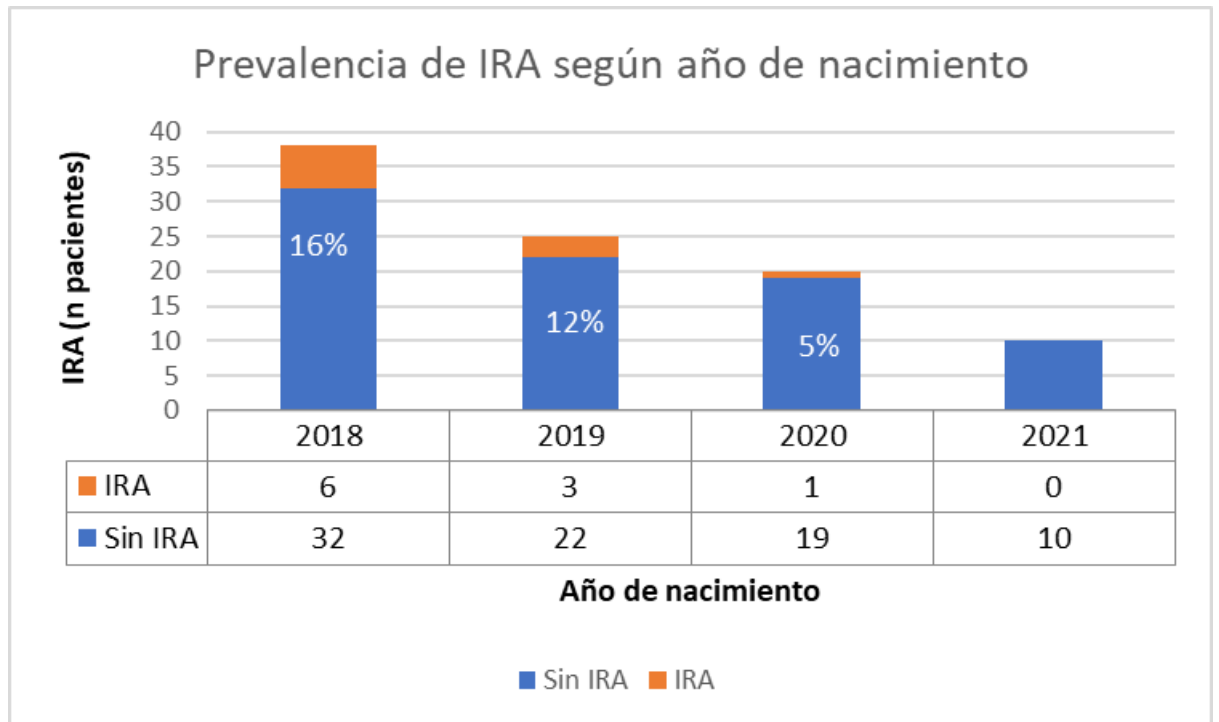


Figura 2: Distribución según año de nacimiento y desarrollo de IRA

IRA: injuria renal aguda

En la Tabla 1 se observan las características demográficas y condiciones prenatales de la población, comparando pacientes con y sin desarrollo de IRA. Si bien los pacientes con IRA tuvieron menor EG y PN, éstos no fueron estadísticamente diferente del grupo sin ésta morbilidad. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las demás variables analizadas.

Se realizó el análisis para evaluar factores de riesgo asociados al desarrollo de IRA. Se reporta solo el análisis univariado ya que sólo 10 pacientes presentaron IRA y no se cumplen los supuestos de la regresión logística. En la Tabla 2 se observa el análisis univariado, reportando el OR (IC 95%).

Los pacientes con IRA tuvieron significativamente más frecuencia de uso de nefrotóxicos y ductus arterioso persistente, y presentaron una tendencia a requerir más frecuentemente VAFO (ventilación de alta frecuencia oscilatoria), aunque ésta no arrojó significancia estadística. Sin embargo, debido a lo descrito previamente, no pudimos evaluar la asociación de cada una de estas variables en forma independiente en el desarrollo de IRA.

Tabla 1. Características demográficas y condiciones prenatales basales de la población estudiada según desarrollo de IRA (n= 92)			
Variable demografica	IRA ( n=10)	Sin IRA (n=82)	<i>p- valor</i>
EG, sem; mediana (RIC)	27,5 (26-30)	30 (28-31)	0,12*
PN, g; mediana (RIC)	897 (745-990)	1095 (915-1335)	0,05*
Masculino, n (%)	6 (60%)	47 (58%)	0,9**
Apgar 1'; mediana (RIC)	5 (2-7)	6 (4-7)	0,36*
Apgar 5'; mediana (RIC)	7 (6-9)	8 (7-8)	0,78*
Corticoides prenatales, n (%)	10 (100%)	81 (98%)	0,725**
RCIU , n (%)	3 (30 %)	30 (37%)	0,662**
Corioamnionitis, n (%)	3 (30%)	24 (29.2%)	0,962**
Alteración de doppler fetal, n (%)	2 (20%)	20 (24%)	0,759**
EG: edad gestacional, PN; peso de nacimiento, RCIU; restricción de crecimiento intrauterino, Sexo M; sexo masculino. * test de Mann Whitney **test de Chi2.			

Respecto al uso de nefrotóxicos, se observó que el 55% (n=51) de los pacientes incluidos en el estudio recibió alguna medicación nefrotóxica durante los primeros 15 días de vida, siendo los antibióticos la medicación más frecuentemente recibida (70 % de los pacientes con IRA). En la Figura 3 se observa la distribución de la medicación nefrotóxica. El 90% de los pacientes que desarrollaron IRA recibieron alguna medicación nefrotóxica, aumentando significativamente el odds de desarrollar IRA en el análisis univariado (Tabla 3). En cuanto al uso de diuréticos, el 10% de los pacientes

con IRA recibió furosemida en comparación con el 19 % de los pacientes que no la desarrollaron, sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0,46$ ).

Tabla 2: Análisis univariado evaluando factores de riesgo asociados al desarrollo de IRA				
Variable	IRA (n=10)	Sin IRA (n=82)	p-valor	OR crudo (IC 95%)
Nefrotóxicos, n (%)	9 (90%)	42 (51 %)	<b>0,020**</b>	8,5 (1-70)
Vasopresores, n (%)	6 (60%)	23 (28%)	0,97**	3 (0,89-10)
Diuréticos , n (%)	1 (10%)	16 (19%)	0,46**	0,45 (0,05-3,8)
Antibióticos, n (%)	7(70%)	51 (62%)	0,63**	1,41(0,34-5,89)
Indometacina, n (%)	2 (20%)	3 (3,7%)	0,09***	6,5 (0,94-44,8)
ECN, n (%)	2 (20%)	11 (13%)	0,572**	1,6 (0,3-8,6)
VAFO, n (%)	5 (50 %)	18 (21.9%)	0,065**	1,37 (0,98-1,9)
DAP, n (%)	5 (50%)	14 (17%)	<b>0,015**</b>	4,8 (1,2-19)
HIC, n ( %)	3 (30%)	16 (19 %)	0,439**	1,8 (0,4-7,6)

ECN: Enterocolitis necrotizante; VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria;  
DAP: Ductus Arterioso Persistente; HIC: hemorragia intracerebral  
\* test de Mann Whitney \*\*test de Chi2 \*\*\* T Fisher

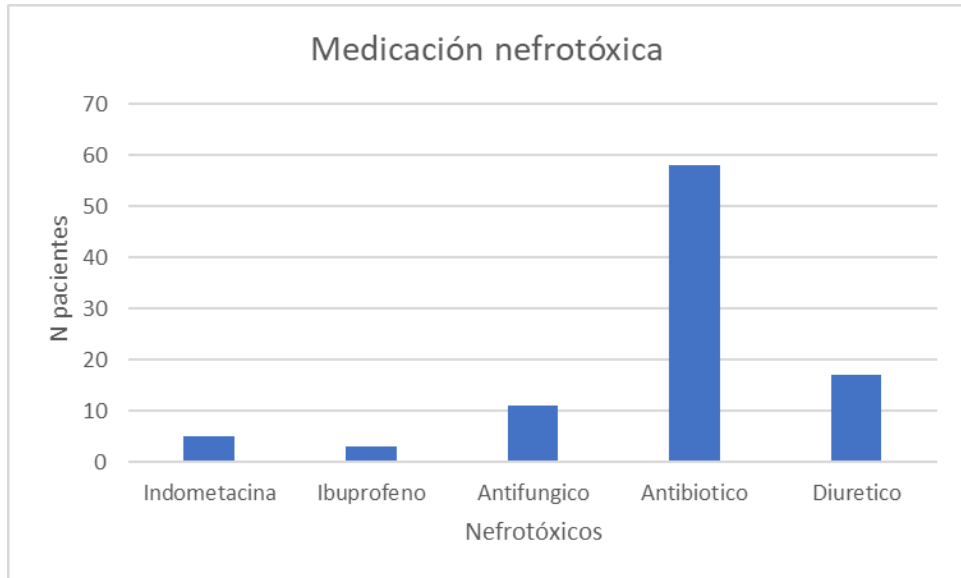


Figura 3. Frecuencia de medicación nefrotóxica recibida (un paciente pudo haber recibido más de una medicación en esos 15 días)

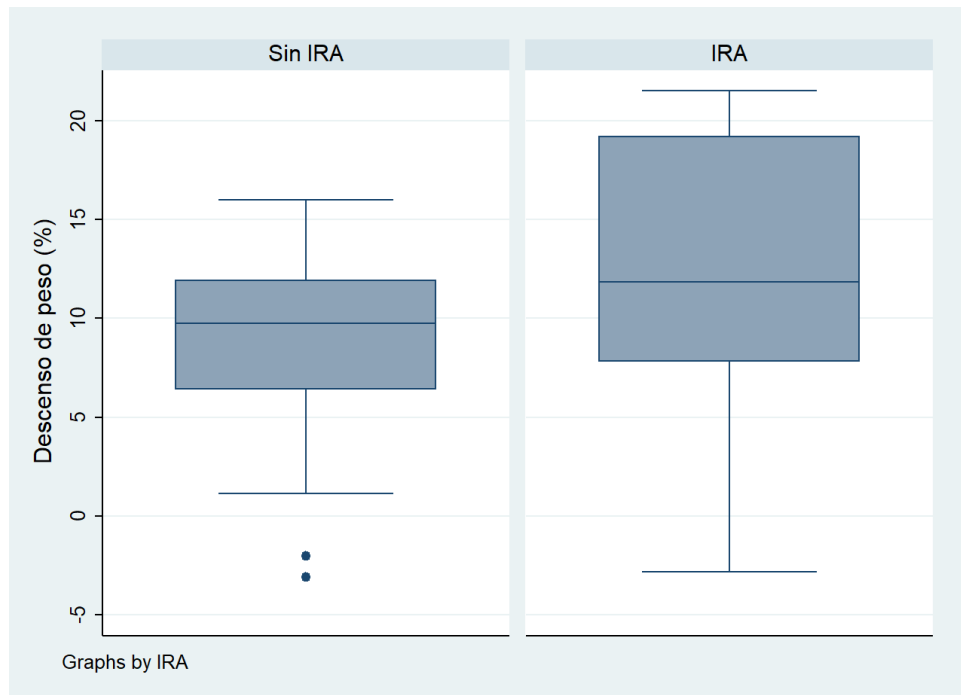


Figura 4: Mediana de porcentaje de descenso de peso en pacientes con IRA y pacientes sin IRA (IRA 11,7% -RIC 6,3-17 no IRA 9 % 8-10; p = 0,08)

Con respecto a la evaluación del peso durante los 15 ddv, se calculó el mayor porcentaje de descenso de peso respecto al PN, y no se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar pacientes con y sin IRA (Figura 4,  $p = 0,08$  OR 1,15; IC 95% 0,98-1,35). Posteriormente, se comparó la mediana de peso diario entre ambos grupos, y se observó que el grupo de pacientes con IRA tuvo significativamente menor peso en el 3 ddv y a partir del 8 ddv en adelante (Figura 5).

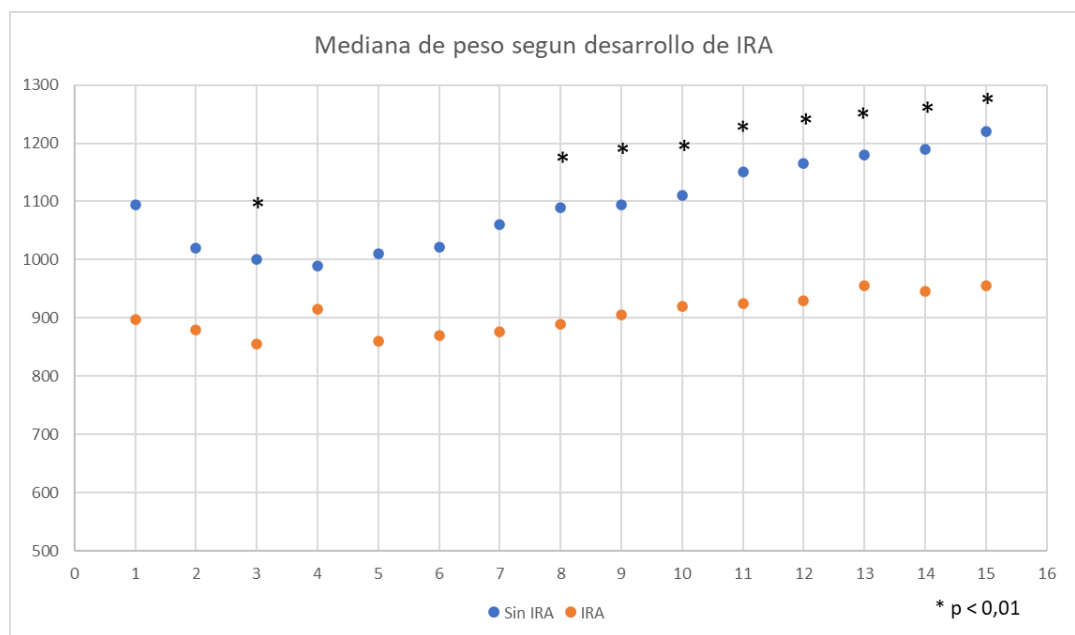


Figura 5: Mediana de peso diaria durante los 15 ddv, según el desarrollo de IRA

## DISCUSIÓN

La prevalencia de IRA en el período estudiado fue de 10,8 % (IC 95% 5-19%), mostrando una disminución, aunque no significativa, en el transcurso de los años de estudio. Esto podría tener relación con un mayor conocimiento de esta entidad y mayoría en los cuidados de esta población vulnerable. Sin embargo, también podría tener relación con el menor número de nacimientos y en consecuencia de eventos, asociado a la pandemia por Sars-COV 2.

Los RNPT tienen un menor número de nefronas maduras y de glomérulos de ecoestructura normal, debido al parto prematuro y la nefrogénesis incompleta. La IRA durante los períodos de crecimiento y maduración de los glomérulos posnatales puede tener efectos perjudiciales sobre el desarrollo de las nefronas a largo plazo y el riesgo de ERC posterior. (16) Rodríguez et al. han demostrado a través de un estudio de autopsia que el desarrollo de la nefrona puede continuar post natalmente en bebés prematuros por un tiempo limitado (hasta 32 semanas de EG corregida), pero este proceso se ve obstaculizado por el desarrollo de IRA neonatal. (5) Sutherland et al. también confirmó que el desarrollo renal continúa después del nacimiento en prematuros lactantes, pero los glomérulos son morfológicamente anormales. (4)

Dado que casi el 60% de las nefronas se desarrollan durante el tercer trimestre, se esperaría que RNPT menores de 26 semanas de EG tengan una mayor incidencia de IRA. (5) Koralkar et al. reportaron una incidencia del 18% en una cohorte prospectiva de RNPT <1,500 g con seguimiento hasta el egreso o 36 semanas postconcepcionales. (10) Charlton et al. en la cohorte “AWAKEN” informaron una incidencia del 14,6% (n = 147) dentro de los primeros 7 ddiv, siendo del 24% para los RNPT 22-28 semanas de EG y 11,7% en aquellas  $\geq 29$  semanas. (16) En un estudio publicado por Mian et al. la incidencia de IRA varió según estratos de la EG: 22–25 sem EG: 65%; 26–28 sem EG: 25% y 29–32 sem EG: 9%. (14) También concluyeron que el grupo de pacientes que desarrolló IRA tuvo menor EG ( $26,2 \pm 1,7$  vs.  $29,0 \pm 2,1$  semanas) y PN ( $0,84 \pm 0,23$  kg vs.  $1,13 \pm 0,24$  kg) en comparación con aquellos sin IRA. La incidencia reportada por Mian et al. es mayor a la del presente estudio; es probable que esto tenga relación con la inclusión de pacientes más prematuros. En nuestro estudio la mediana de EG de los pacientes incluidos fue de 30 semanas (RIC 28 - 31), con una incidencia similar a la reportada por Mian et al. para este estrato de EG. En el presente trabajo, no fue factible evaluar la incidencia según estrato de EG o PN, debido a que solo 10 pacientes presentaron este diagnóstico. Si bien se encontró que los pacientes que desarrollaron IRA tuvieron menor PN y EG, éstos no fueron estadísticamente diferentes del grupo que no la desarrolló. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las demás variables demográficas analizadas. Es probable que la falta de diferenciación estadística tenga relación con la baja prevalencia del evento IRA y por lo tanto, no tener el poder suficiente para encontrar estas diferencias. (17)

Se observó al confeccionar la base de datos que los pacientes de menor EG, tuvo mayor cantidad de valores de CrS desde el nacimiento lo que podría resultar en sobrediagnóstico de IRA ya que algunos aumentos en la CrS pueden tener sido transitorio y no clínicamente relevante a largo plazo; mientras que los de mayor EG tuvo menor cantidad de valores de CrS y esto podría resultar en un subdiagnóstico de IRA ya que los episodios leves de IRA pueden haber pasado desapercibidos.

En cuanto la prevalencia según la gravedad de IRA, todos los RNPT del presente estudio desarrollaron IRA en etapa 1; coincidiendo con lo publicado por Mian et al. Si bien en dicho estudio observaron el desarrollo de IRA en todas sus etapas, la etapa 1 fue la más común, siendo alrededor del 40 % en el estrato 22–25 semanas EG y > 75 % en los estratos restantes. Las etapas 2 y 3 ocurrieron con mayor frecuencia en el estrato 22-25 sem EG, lo que podría explicar el motivo por el cual en nuestro estudio sólo se observó el desarrollo de IRA en etapa 1. (14)

Respecto a factores asociados al desarrollo de IRA, mediante el análisis univariado se observó que los pacientes con IRA tuvieron con más frecuencia DAP y exposición a medicación nefrotóxica, y una tendencia a mayor requerimiento de VAFO, lo que podría estar relacionado con RNPT severamente enfermos.

Tanto el DAP como su tratamiento con AINEs (indometacina/ibuprofeno) pueden asociarse a lesión renal por disminución de la perfusión renal. (18) En el presente estudio, IRA y DAP demostraron estar asociados significativamente en el análisis univariado. Otros autores encontraron resultados similares. Mian et al. encontraron al DAP como factor de riesgo independiente de IRA. Además, realizaron un análisis de las posibles exposiciones a indometacina y su relación con el desarrollo de IRA (Prenatal como tocolítico, y postnatal como profilaxis de HIC o como tratamiento de DAP). De las tres exposiciones potenciales a indometacina, los ciclos de tratamiento para el cierre del DAP fueron asociados con el desarrollo de IRA. (14) Gallo et al. también encontraron que la IRA se asoció con mayor frecuencia al DAP hemodinámico significativo y como un efecto adverso de la administración de indometacina. (18) En el presente estudio, la administración de indometacina para tratamiento para DAP también se asoció con un aumento del odds de IRA.

En la cohorte de pacientes analizada en el presente estudio, la exposición a medicación nefrotóxica durante los primeros 15 ddv fue elevada, más aún en los



pacientes que desarrollaron IRA; siendo los antibióticos la terapéutica nefrotóxica más empleada. La IRA inducida por medicamentos nefrotóxicos es una morbilidad frecuente y subdiagnosticada en la población pediátrica hospitalizada. Según la literatura, la exposición a medicamentos nefrotóxicos en recién nacidos ingresados en la UCIN es entre el 40 % hasta el 87 % en los RNMBPN.(12)

NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action) es una colaboración multicéntrica de mejora de la calidad cuyo objetivo es reducir la exposición a medicamentos nefrotóxicos y la IRA relacionada, en el entorno de cuidados pediátricos no intensivos. NINJA demostró reducciones consistentes en la exposición a medicamentos nefrotóxicos y IRA nefrotóxica en la población pediátrica no críticamente enferma, lo que sugiere que la administración de la exposición a medicamentos nefrotóxicos puede reducir la IRA, pero aún no se ha determinado su implementación y reducción de IRA en el entorno de cuidados intensivos. El proyecto "Baby NINJA" fue un programa de mejora de la calidad (QI) de 24 meses en una UCIN de nivel IV. Tras su implementación, los autores reportaron que la exposición a medicamentos nefrotóxicos se redujo en un 42 %, la incidencia de IRA en un 78 % y la incidencia de IRA en aquellos con exposición alta a medicamentos nefrotóxicos en 64%. Esto evitó aproximadamente 100 episodios de IRA y 157 días de IRA en UCIN en 18 meses. Es importante destacar que no se ordenaron cambios específicos en la medicación; el equipo clínico tomó decisiones específicas del paciente basadas en el estado de hidratación, las consideraciones sobre el ajuste/interrupción de la medicación y en el control farmacológico de la medicación con alto contenido de nefrotoxicidad. En conclusión, este estudio demuestra que la vigilancia sistemática de la exposición a medicamentos nefrotóxicos elevados y la evaluación del riesgo “en tiempo real” de IRA en la UCIN pueden prevenir la IRA neonatal e infantil.(16)

La investigación en esta área se ha convertido en un tópico de interés en los últimos años en unidades de cuidados críticos, en especial por la falta de consenso en la definición de IRA y las limitaciones de un marcador preciso para la función renal y daño renal “en tiempo real”. Definiciones basadas en la CrS siguen siendo el estándar para el diagnóstico de IRA.

El dosaje de CrS es simple, conveniente, y práctico para medir en la práctica clínica; a pesar de sus fallas bien reconocidas. Cambios en el flujo sanguíneo

intrarrenal y aumento en las resistencias vasculares en los primeros días de vida, resultan en un rápido aumento de la tasa de filtrado glomerular (TGF). En los RNT, la CrS comienza a descender, alcanzando un nivel que refleja el valor real aproximadamente a la semana de edad. En los RNPT, por lo inmadurez ya mencionada, se observa un aumento inicial de la CrS durante los primeros 4 ddv, lo que probablemente esté relacionado con un desequilibrio entre la carga materna, la tasa de generación de creatinina RNPT, el estado de hidratación y el nivel de la función renal. (14) Con la rápida aceleración de la TFG durante el primeros días de vida, la CrS comienza a caer alrededor del 4to ddv, es por esto que los pacientes que en nuestro estudio fueron clasificados dentro del grupo de IRA, presentaron aumento en la CrS de  $\geq 0,3$  mg/dL o mayor entre el valor de CrS de las primeras 48 h, y el valor entre los 7 a 15 ddv

Respecto al descenso de peso en los primeros 15 ddv y el desarrollo de IRA, en el presente estudio no encontramos diferencias en el porcentaje de descenso de peso comparando ambos grupos. Se utilizó el descenso de peso (%) como marcador subrogante de balance hidroelectrolítico, dado que el estado de hidratación de los pacientes era difícil de discernir retrospectivamente. En el paciente prematuro extremo, las pérdidas de volumen transdérmicas durante la primera semana postnatal no son cuantificables y afectan en gran medida el estado de hidratación y por lo tanto, el balance de ingresos y egresos. (19) Tanto el grupo AWAKEN en su estudio retrospectivo multicéntrico como el grupo de Askenazi et al., encontraron que los pacientes con IRA presentaron mayor sobrecarga hídrica reflejado en el aumento de peso con respecto al nacimiento.(17)(20) Sin embargo, P. J. Ortega et al. describe que la principal génesis de la disfunción renal, son las causas pre-renales; situación en la cual el proceso de filtración glomerular es inadecuado ya que en el capilar glomerular no se alcanza la presión suficiente. Por definición la situación es reversible al restaurar un flujo glomerular adecuado. Las causas más frecuentes son: disminución del volumen circulatorio (Hemorragia perinatal por desprendimiento de placenta, o hematoma subgaleal), deshidratación, sepsis, ECN, etc. (21) Esta descripción coincide con las observaciones de nuestro estudio donde hemos visto que los pacientes con IRA tuvieron menor mediana de peso a partir del 8vo ddv.

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, por lo que no fue posible establecer causalidad ni relación temporal entre IRA y los factores de riesgo estudiados. Además, el evento IRA fue diagnosticado solo en 10 RNPT, con lo cual no fue posible ajustar por confundidores mediante una regresión logística multivariable.

Otra limitación estaría relacionada con los valores aislados de CrS solicitados a criterio del equipo médico tratante, y no mediciones diarias o estandarizadas de la misma. Sumado a esto, se asumió que los pacientes en los que solo tenemos un valor o no se realizó medición seriada CrS no presentaron IRA. El presente estudio se realizó en UCIN nivel IV, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones.

Hasta el alcance de nuestro conocimiento, no hay publicaciones locales que reporten la prevalencia de IRA, constituyendo el primer estudio en nuestra UCIN que evalúa además los factores de riesgo asociados y el potencial impacto de los medicamentos nefrotóxicos. Estos resultados permitirán que el personal de nuestra unidad tome conocimiento sobre la problemática, como entidad a pensar, prevenir y tratar.

Podemos concluir que la IRA es una enfermedad prevalente en la población estudiada y que el ductus y la administración de fármacos nefrotóxicos son factores implicados en el desarrollo de la misma. Son necesarios estudios de mayor tamaño muestral para conocer los factores implicados y así reducir la frecuencia de esta entidad, facilitando cambios en la práctica clínica para disminuir el riesgo de desarrollarla.

*Agradecimientos:*

*A la Dra Fernanda Galletti, por su constante búsqueda de la excelencia en nuestro trabajo y por el apoyo incondicional en cada instancia del estudio.*

*A la Dra Paola Carrascal, por su incentivo constante e interés incondicional en nuestro trabajo.*

*Al Dr. Agustin Bernatzky, por su ayuda y acompañamiento desde el inicio de este estudio.*

## **Bibliografía**

1. Website [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: Estadísticas vitales. Información básica 2018. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2020/01/Serie5-Nro62.pdf>
2. Sm FC. El riñón del niño prematuro: riesgos a largo plazo. *Revista Chilena de Pediatría* [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2022 Oct 31];91(3):324–9. Available from: <https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/1607>
3. Viswanathan S, Manyam B, Azhibekov T, Mhanna MJ. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants [Internet]. Vol. 27, *Pediatric Nephrology*. 2012. p. 303–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1977-8>
4. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RSC, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Jul;22(7):1365–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010121266>
5. Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2004 Jan;7(1):17–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10024-003-3029-2>
6. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Aug;136(2):e463–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-3819>
7. Generator M. Vista de Injuria renal aguda neonatal [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/438/805>
8. Consenso de lesión renal aguda en el recién nacido Comité Nacional de Nefrología (2018-2019) [Internet]. Vol. 118, *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.s50>
9. Askenazi DJ, Griffin R, McGwin G, Carlo W, Ambalavanan N. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2009 May;24(5):991–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-009-1133-x>
10. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* [Internet]. 2011 Apr;69(4):354–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e31820b95ca>
11. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014 Dec 5;9(12):2036–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05190514>
12. Rhone ET, Carmody JB, Swanson JR, Charlton JR. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2014 Sep;27(14):1485–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.860522>
13. Harer MW, Selewski DT, Kashani K, Basu RK, Gist KM, Jetton JG, et al. Improving the quality of neonatal acute kidney injury care: neonatal-specific response to the 22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference. *J Perinatol* [Internet]. 2021 Feb;41(2):185–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-020-00810-z>
14. Mian AN, Guillet R, Ruck L, Wang H, Schwartz GJ. Acute Kidney Injury in Premature, Very Low-Birth-Weight Infants. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2016 Jun;5(2):69–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1564797>

15. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate [Internet]. Vol. 24, Current Opinion in Pediatrics. 2012. p. 191–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/mop.0b013e32834f62d5>
16. Stoops C, Stone S, Evans E, Dill L, Henderson T, Griffin R, et al. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr* [Internet]. 2019 Dec;215:223–8.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.046>
17. Selewski DT, Gist KM, Nathan AT, Goldstein SL, Boohaker LJ, Akcan-Arikan A, et al. The impact of fluid balance on outcomes in premature neonates: a report from the AWAKEN study group. *Pediatr Res* [Internet]. 2019 Sep 19 [cited 2022 Nov 1];87(3):550–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0579-1>
18. Gallo D, de Bijl-Marcus KA, Alderliesten T, Lilien M, Groenendaal F. Early Acute Kidney Injury in Preterm and Term Neonates: Incidence, Outcome, and Associated Clinical Features. *Neonatology* [Internet]. 2021 Mar 29;118(2):174–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000513666>
19. Bolat F, Comert S, Bolat G, Kucuk O, Can E, Bulbul A, et al. Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. *World J Pediatr* [Internet]. 2013 Nov;9(4):323–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-012-0371-3>
20. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2013 Apr;28(4):661–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2369-4>
21. Bezerra CT de M, Vaz Cunha LC, Libório AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2013 Apr;28(4):901–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs604>
21. P. J. Ortega, M. J. Sanahuja, J. Lucas, O. Alvarez, I. Zamora. Insuficiencia renal aguda en el periodo neonatal. Servicio de Nefrología. Hospital Infantil La Fe. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008.

## **ANEXO I**

Definición de Injuria Renal Aguda Neonatal. Clasificación KDIGO neonatal.

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

(21)