

La adaptación del riñón a la vida extrauterina

Por el Prof. J.-P. GUIGNARD,
médico adjunto de Nefrología Pediátrica,
Servicio de Pediatría, División de Nefrología,
Centro Hospitalario de la Universidad del
Cantón de Vaud, Lausana, Suiza

Fundamentos fisiológicos

El riñón tiene múltiples funciones: regula el volumen y la composición del líquido extracelular, participa en el mantenimiento del equilibrio ácido-base y elimina los productos de desecho del metabolismo nitrogenado. Activa la vitamina D y secreta la eritropoyetina, así como las prostaglandinas. Por medio del balance sódico y del sistema renina-angiotensina, contribuye a la regulación de la presión arterial. Desde el punto de vista farmacológico, el riñón es la vía de eliminación de muchas sustancias activas o de sus metabolitos. La función renal engloba, pues, la eliminación de metabolitos – al mismo tiempo que se conservan y se activan las sustancias necesarias –, a fin de mantener constante el «medio interior» del organismo (figura 1).

Estas diferentes funciones del riñón requieren la filtración de grandes cantidades de sangre, así como la modificación del filtrado glomerular por secreción y reabsorción tubulares. Estas funciones tubulares están sometidas, a su vez, a la acción de diversas hormonas, como la aldosterona, la vasopresina y la parathormona.

Durante su vida intrauterina, el feto casi no necesita sus riñones, ya que la placenta, que funciona como un verdadero riñón artificial, asegura todas las funciones homeostáticas. El nacimiento, a término, de niños anéfricos confirma esta observación. Aunque no es indispensable para la vida fetal, el riñón debe desarrollar sus distintas estructuras y funciones a fin de asegurar, desde el primer momento, la homeostasis del recién nacido. En el presente trabajo se describen algunos aspectos de este desarrollo y diferentes situaciones clínicas que pueden perturbar gravemente la función renal del recién nacido.

Desarrollo durante la vida fetal

La formación de orina por el riñón fetal comienza entre la novena y la duodécima semana de

gestación. En la 32ª semana de gestación es de 12 ml por hora, y alcanza 28 ml por hora poco antes del nacimiento. Esta orina constituye una parte importante del líquido amniótico. En él se encontrarán, pues, determinados productos anormales que denotan un estado patológico del feto. Así es como puede establecerse, por ejemplo, un diagnóstico precoz del síndrome nefrótico congénito, si se detecta alfafetoproteína en el líquido amniótico. La presencia de ácido oxálico en dicho líquido pone, asimismo, de manifiesto una anomalía del metabolismo de este ácido en el recién nacido, que recibe el nombre de oxalosis.

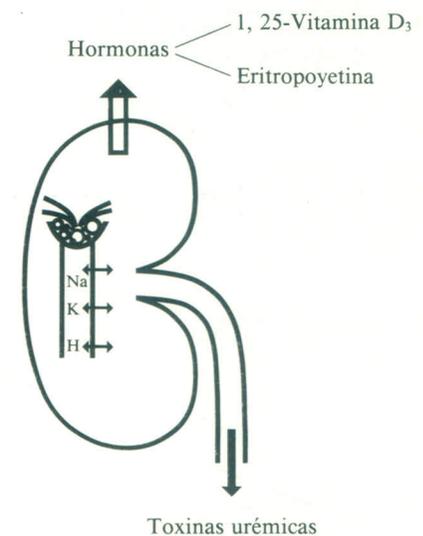


Figura 1. El riñón tiene tres funciones principales: 1ª regulación de la composición y del volumen del líquido extracelular; 2ª eliminación de las toxinas del metabolismo nitrogenado (toxinas urémicas); 3ª secreción de hormonas.

La formación de los nefrones se desarrolla en dirección centrífuga y se termina hacia la 35ª semana de gestación. El desarrollo de la filtración glomerular y de la perfusión renal sigue una evolución característica durante el último trimestre del embarazo (figura 2). Hasta la 35ª semana, aproximadamente, de gestación, la maduración funcional es mucho más rápida que el crecimiento morfológico. Luego, el desarrollo de la filtración glomerular y de la perfusión renal se lentifica y sigue un curso paralelo al de la masa renal⁷. El progresivo aumento de la presión sanguínea durante el último trimestre del embarazo es, en parte, responsable de esta maduración.

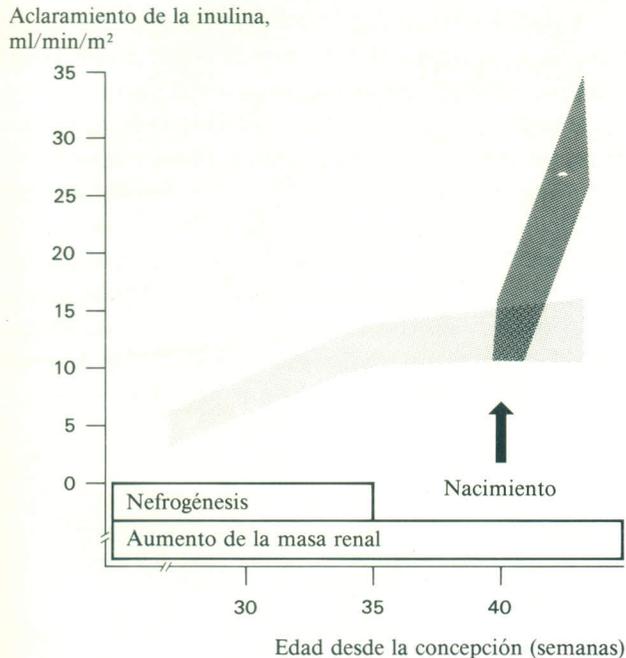


Figura 2. Maduración de la filtración glomerular en función de la edad conceptual (duración del embarazo + edad posnatal). (Según GUIGNARD¹¹.)

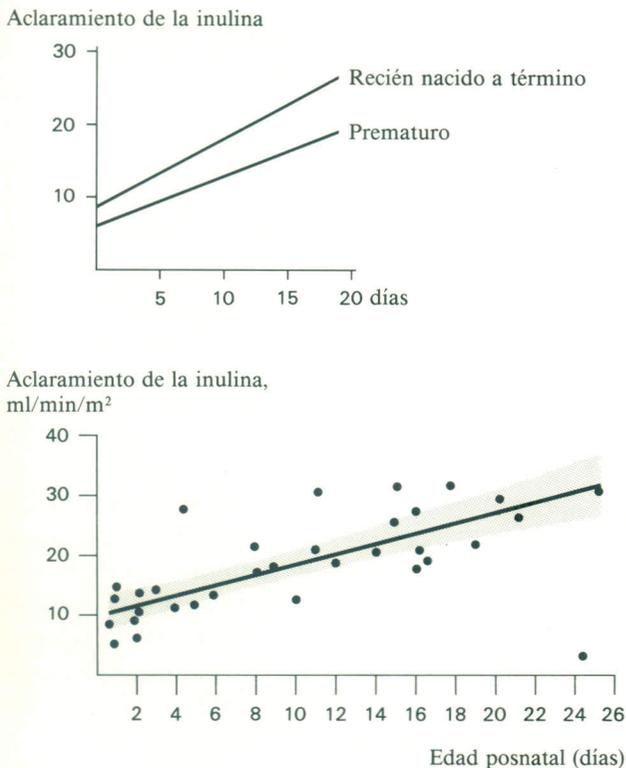


Figura 3. Maduración de la filtración glomerular durante los 26 primeros días de vida posnatal. En el gráfico superior están representadas las rectas de regresión correspondientes a recién nacidos a los 9 meses y prematuros, respectivamente. (Según GUIGNARD¹¹.)

Maduración posnatal

Desde el momento del nacimiento, el riñón lleva a cabo las funciones que realizaba, hasta entonces, la placenta. El desarrollo de la filtración glomerular y de la perfusión renal, que se hace más lento en las últimas semanas de la gestación, se acelera de nuevo desde las primeras horas posnatales¹³.

La filtración glomerular, que en el momento del nacimiento es de unos 20 ml por minuto para una superficie cutánea de 1,73 m², se duplica en las dos primeras semanas de vida (figura 3)¹⁴. El desarrollo del flujo plasmático renal sigue una evolución paralela. Así pues, durante el periodo neonatal, la maduración funcional vuelve a ser más rápida que el crecimiento morfológico⁷. Esta rápida maduración depende de modificaciones hemodinámicas: la presión arterial se eleva y tanto la superficie como la permeabilidad del filtro glomerular aumentan rápidamente. Esta maduración hemodinámica está también asociada a importantes cambios de la concentración de las hormonas vasoactivas, como la angiotensina II y las prostaglandinas.

En el aspecto clínico, la maduración de la filtración glomerular se traduce en modificaciones de la concentración plasmática de la creatinina. El recién nacido presenta, al nacer, unos elevados valores de creatinina, que reflejan la concentración plasmática materna de esta sustancia. En condiciones normales, la creatinina plasmática disminuye rápidamente y se estabiliza, a partir del quinto día de vida, en torno a un valor medio de 35 μ mol por litro (figura 4)⁸.

Maduración de las funciones tubulares

Las orinas fetales del recién nacido humano, como las de la mayor parte de los mamíferos, son hipotónicas. El recién nacido a los nueve meses y el prematuro son capaces - como el adulto - de diluir sus orinas hasta unos 40 mosm por kg de H₂O. Su respuesta a un exceso de agua es, sin embargo, limitada debido, sobre todo, a que la filtración glomerular es relativamente débil.

En cambio, el poder de concentración de la orina es algo menor que el de los adultos⁶. El recién nacido alcanza una osmolaridad máxima de unos 500 a 700 mosm por kg de H₂O, mientras que el adulto es capaz de aumentar su concentración hasta 1.400 mosm por kg de H₂O (tabla).

La limitada capacidad de concentración urinaria del recién nacido tiene varias causas¹⁰:

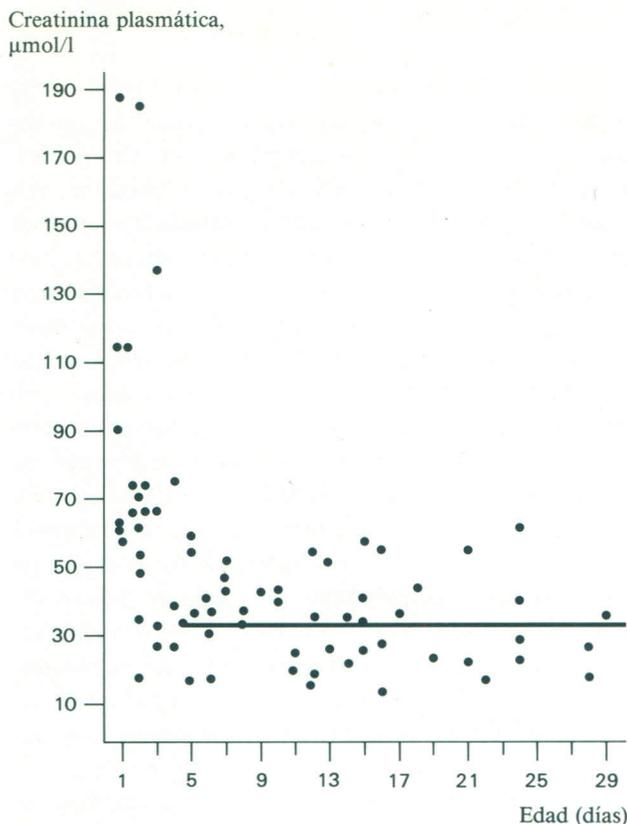


Figura 4. Concentración de la creatinina plasmática en los recién nacidos examinados durante el primer mes de vida posnatal. (Según FELDMAN y GUIGNARD⁸.)

a) un débil gradiente osmótico córtico-medular, ya que la cantidad de sustancias osmóticamente activas disponible para almacenar en la médula es limitada, debido al pronunciado anabolismo del recién nacido;

b) una inmadurez relativa del sistema ADH-adenilciclasa;

c) una inmadurez de las bombas de NaCl en el asa ascendente de Henle;

d) una eventual interferencia de las prostaglandinas – cuyo nivel es elevado en el recién nacido – en el proceso de concentración urinaria.

Es interesante el hecho de que este déficit de concentración puede corregirse administrando al recién nacido grandes cantidades de proteínas, a fin de que disponga de suficiente urea para almacenar en la médula⁶.

La regulación del equilibrio ácido-base es relativamente eficaz en el recién nacido, que puede responder a una hiperacidez disminuyendo su pH urinario (figura 5)²⁰. El umbral de excreción urinaria de los bicarbonatos es, en cambio, inferior en el recién nacido, por lo cual la concentración plasmática de los bicarbonatos se mantiene en torno a los 20 mmol por litro. En el recién nacido prematuro, ese umbral puede ser todavía más bajo y originar, hacia la segunda o tercera semana de vida, una acidosis metabólica tardía que, por ser transitoria, no requiere tratamiento alguno. La reabsorción renal del sodio ya es eficaz en el recién nacido a término, que – como el adulto – sólo excreta el 1% del volumen filtrado¹. En el prematuro se observa, por el contrario, una pérdida de sal¹⁹. Este déficit se explica por una inmadurez de los sistemas de transporte tubulares y por una resistencia parcial a la aldosterona.

En su conjunto, el riñón del recién nacido está adaptado a las necesidades fisiológicas. No obstante, numerosos trastornos endógenos o yatrógenos, así como agresiones farmacológicas, pueden amenazar seriamente a esta función renal, todavía inmadura. Más adelante citaremos algunos ejemplos.

Trastornos de la diuresis

Un tercio, aproximadamente, de los recién nacidos tienen su primera micción inmediatamente des-

Valores normales de la función renal en el recién nacido y en el lactante

Función	Edad del niño				
	Recién nacido prematuro	Recién nacido a término	2 semanas	8 semanas	1 año
Filtración glomerular (ml/min/1,73 m ²)	12	20	50	75	110
Poder de concentración (mosm/kg de H ₂ O)	600	800	900	1.200	1.400
Diuresis	1-3 ml/kg/h	15-60 ml/kg/día	250-400 ml/día	250-400 ml/día	500-600 ml/día

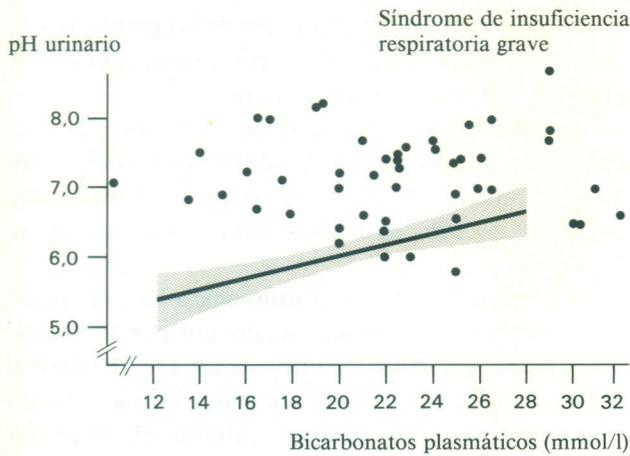


Figura 5. Relación entre el pH urinario y la concentración plasmática de los bicarbonatos. Las rectas de regresión y sus límites de confianza representan los valores observados en recién nacidos sin afecciones cardíacas, respiratorias ni renales. Los puntos corresponden a los valores registrados en recién nacidos aquejados del síndrome de insuficiencia respiratoria. (Según TORRADO y cols.²⁰.)

pués de nacer. En el 99% de los casos, ésta tiene lugar en las primeras 48 horas de vida. Si, transcurrido este plazo, el niño aún no ha orinado, debe sospecharse una afección renal.

Alteraciones del balance sódico

El recién nacido muy prematuro de poco peso (<1.500 g) pierde sal, debido a la inmadurez de sus funciones tubulares. Si no se le procuran aportes de sal relativamente elevados, del orden de 3 mmol por kg y día¹⁹, desarrollará, pues, una hiponatremia progresiva, denominada «hiponatremia tardía».

Esta pérdida de sal en el prematuro se observa, asimismo, en el reino animal, en el que la naturaleza soluciona el problema de una manera tan sorprendente como misteriosa. El canguro tiene la particularidad de amamantar al mismo tiempo a un lactante que vive fuera de la bolsa y a otro muy prematuro, cuya gestación se termina en la bolsa. Ahora bien, se ha comprobado que la leche que la madre suministra a la vez a los dos lactantes no tiene el mismo contenido de grasa, de proteínas y de sal, según esté destinada a uno u otro. El canguro prematuro, que pierde sal como los recién nacidos humanos muy prematuros, recibe una leche rica en sodio, que le permite evitar un balance sódico demasiado negativo.

Estados patológicos

Para el buen funcionamiento del riñón neonatal se requieren varias condiciones: integridad del parénquima renal y de su vascularización, así como óptimas condiciones de circulación y de ventilación. Los trastornos respiratorios son la causa más frecuente de morbilidad y de mortalidad neonatales precoces. Numerosos procesos patológicos, como malformaciones o trastornos infecciosos, funcionales o yatrógenos, pueden manifestarse en forma de insuficiencia respiratoria. El síndrome de insuficiencia respiratoria primaria se presenta, asimismo, en los prematuros con inmadurez pulmonar (enfermedad de la membrana hialina) o en los recién nacidos que han padecido asfisia fetal o perinatal (síndrome postasfíxico). También ocurre a veces que la insuficiencia respiratoria no tenga causas evidentes, pero, en todo caso, puede originar trastornos de la función renal⁵. Así, una hipoxemia grave^{5, 11, 13, 15} provoca una disminución de la diuresis, que puede llegar hasta la anuresis (figura 6). La capacidad de dilución urinaria está perturbada, así como el poder de acidificación, ya que el recién nacido con deficiencia respiratoria no puede responder a una acidosis metabólica rebajando su pH urinario (figura 5)²⁰. Este estado de acidosis tubular renal desaparece cuando se mejoran las condiciones respiratorias.

Las mediciones del aclaramiento de la inulina y del ácido paraaminohipúrico en los recién nacidos

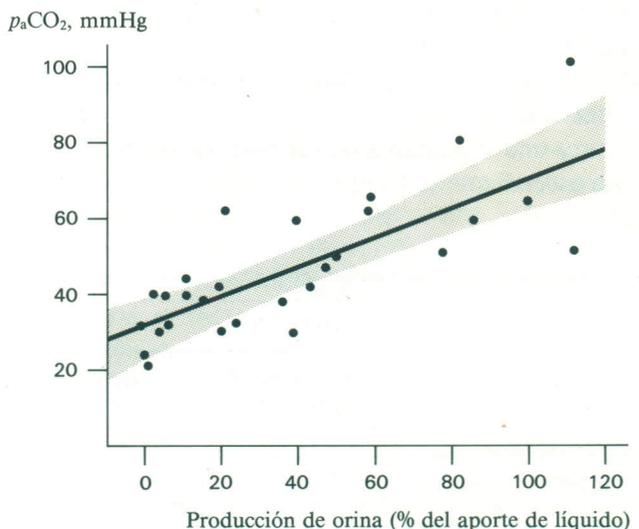


Figura 6. Relación entre la diuresis (en % del aporte de líquido) y la p_aCO_2 en recién nacidos aquejados de una insuficiencia respiratoria de intensidad variable. (Según TORRADO y cols.²⁰.)

aquejados de insuficiencia respiratoria han puesto en evidencia una disminución de la perfusión renal y de la filtración glomerular¹⁵. La utilización de un modelo animal ha permitido reproducir los trastornos funcionales observados en el recién nacido humano. En efecto, en respuesta a una hipoxemia aguda se observa, en el conejo anestesiado, un brusco aumento de la resistencia vascular renal, con disminución de la perfusión sanguínea, de la filtración glomerular, de la diuresis y de la excreción electrolítica¹⁶. Paralelamente se registra una activación del sistema renina-angiotensina. La administración de inhibidores del transporte del calcio ha permitido prevenir, de manera eficaz, la vasoconstricción renal inducida por la hipoxemia¹⁶, lo que confirma que el sistema renina-angiotensina podría estar implicado en la patogénesis de los trastornos funcionales renales observados en la insuficiencia respiratoria del recién nacido (figura 7).

Patología yatrógena

El tratamiento de recién nacidos de gran riesgo requiere a menudo la administración de poderosos agentes terapéuticos que, como ciertas modernas técnicas de reconocimiento, pueden representar para el riñón del niño una sobrecarga considerable. Veamos algunos ejemplos:

1. Persistencia de la circulación fetal

En el recién nacido a término se observa a veces, durante las primeras horas posnatales, la persistencia de una circulación de tipo fetal. Esta se manifiesta en una cianosis, una taquipnea y un soplo sistólico, que reflejan un estado de hipertensión pulmonar. Se caracteriza por una derivación izquierda-derecha por el agujero de Botal y el conducto arterioso, cuya consecuencia es una hipoxemia grave. En tales casos se utiliza, a veces, el clorhidrato de tolazolina, ya que mejora la oxigenación. Se trata de un bloqueador alfa, que tiene también propiedades similares a la histamina y un efecto relajante directo sobre los músculos lisos. Su estimulación simpaticomimética aumenta el volumen-minuto cardíaco. Estudios en el conejo anestesiado y observaciones clínicas en recién nacidos hipóxicos han mostrado que la tolazolina puede incrementar la resistencia vascular renal¹⁸ e inducir, por su parte, un estado óligo-anúrico. Este preparado ha de administrarse, pues, con la mayor prudencia, para que la mejoría respiratoria no se obtenga a expensas de un grave trastorno renal.

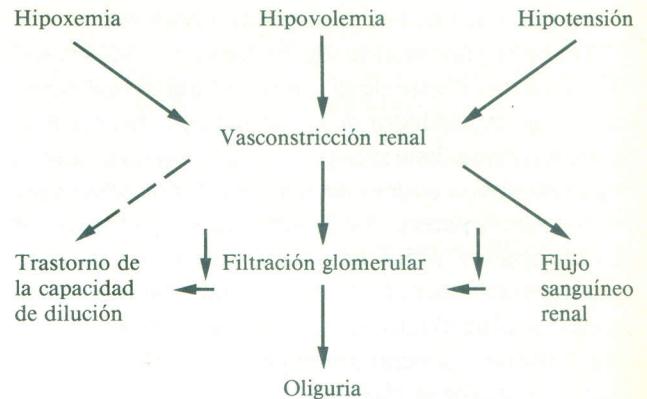


Figura 7. Fisiopatología de la oliguria funcional observada en recién nacidos aquejados de deficiencia respiratoria.

2. Persistencia del conducto arterioso

El conducto arterioso conecta la arteria pulmonar y la aorta descendente. Normalmente se cierra en el plazo de las pocas horas que siguen al nacimiento. La persistencia del conducto arterioso, relativamente frecuente en el prematuro, origina una derivación izquierda-derecha, con todas sus consecuencias. De aquí la necesidad de cerrar ese conducto, lo cual puede efectuarse por vía quirúrgica o medicamentosa. Para ello, se han utilizado con cierto éxito los inhibidores de la prostaglandina-sintetasa, como la indometacina. A nivel renal, ésta tiene, sin embargo, efectos adversos, como oliguria, alteración de la capacidad de dilución y disminución de la filtración glomerular⁴. Aunque tales efectos son pasajeros, se desconocen las consecuencias de este tratamiento a largo plazo.

3. Agentes de contraste

La mayor parte de los agentes de contraste utilizados en radiología son fuertemente hipertónicos y su osmolaridad varía de 1.300 a 1.490 mosm por kg de H₂O. Debido a su bajo índice de filtración glomerular y a su débil capacidad de concentración urinaria, el recién nacido corre un riesgo particular cuando se utiliza uno de estos productos. Se han descrito⁹ serias complicaciones, como deshidratación intracelular, trombosis de las venas renales, necrosis medular e insuficiencia renal aguda. Actualmente, se están examinando agentes de contraste isotónicos, cuyo empleo debería preferirse, a pesar de su elevado precio, al de los medios hipertónicos. Si se utiliza un agente hiperosmótico, deben vigilarse de cerca el estado de hidratación y la función renal del recién nacido.

4. Tratamiento de una hipertensión materna

Para el tratamiento de la hipertensión arterial rebelde dependiente de la renina, se usa actualmente captopril, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina. Este producto es eficaz en el adulto y, según las observaciones hechas – ciertamente no muy numerosas –, parece que es también muy efectivo en los lactantes y niños pequeños que presentan una hipertensión dependiente de la renina. Se desconoce su efecto sobre el feto humano. Experiencias efectuadas en ovejas y conejas preñadas han mostrado que el captopril atraviesa rápidamente la barrera placentaria y que ejerce un efecto deletéreo sobre el feto: tras la administración de captopril a la madre, la presión sanguínea desciende de manera espectacular en el feto de oveja, la perfusión placentaria disminuye en las conejas y se observa una elevada mortalidad perinatal en ambas especies². Un reciente ensayo da cuenta de una anuria persistente y fatal en un recién nacido humano prematuro, cuya madre había sido tratada con captopril a partir de la 23ª semana de gestación. La desaparición del líquido amniótico poco después de la administración de captopril y la

presencia en el recién nacido de una hipotensión, de una pronunciada vasodilatación periférica y de una acusada disminución de la enzima de conversión motivan la fuerte sospecha de que existe una relación de causa a efecto entre la administración de captopril y dicha anuria³.

Conclusiones

La adaptación a la vida extrauterina representa un desafío para el riñón del recién nacido, ya que ha de responder tanto a numerosos requerimientos endógenos como a sobrecargas exógenas a veces dramáticas. En condiciones normales, el riñón del niño nacido a los nueve meses es capaz de cumplir adecuadamente sus funciones. El riñón del prematuro se encuentra, en cambio, en una situación mucho más difícil todavía, puesto que debe funcionar bien antes de haber alcanzado la madurez. Para poder ofrecer al nacido antes de hora las mejores oportunidades de supervivencia hay que tener en cuenta esas particularidades.

Bibliografía

1. APERIN, A., BROBERGER, O., HERIN, P., ZETTERSTRÖM, R.: Sodium Excretion in Relation to Sodium Intake and Aldosterone Excretion in Newborn Pre-term and Full-term Infants. *Acta Paediatr Scand* 68, 813-817 (1979).
2. BROUGHTON-PIPKIN, F., TURNER, S.R., SYMONDS, E.M.: Possible Risk with Captopril in Pregnancy: Some Animal Data. *Lancet* 1980/I, 1256.
3. BURGNER, F., GUIGNARD, J.P., CALAME, A.: Anurie persistente chez un nouveau-né: Complication du captopril? *Helv Paediatr Acta [Suppl]* 46, 4 (1981).
4. CATTERTON, Z., SELLERS, B., GRAY, B.: Inulin Clearance in the Premature Infant Receiving Indomethacin. *J Pediatr* 96, 737-739 (1980).
5. DAUBER, I.M., KRAUSS, A.N., SYMCHYCH, P.S., AULD, P.A.M.: Renal Failure Following Perinatal Anoxia. *J Pediatr* 88, 851-855 (1976).
6. EDELMANN, C.M., BARNETT, H.L., TRÓUPKOU, V.: Renal Concentrating Mechanisms in Newborn Infants: Effect of Dietary Protein and Water Content, Role of Urea, and Responsiveness to Antidiuretic Hormone. *J Clin Invest* 39, 1062-1069 (1960).
7. FAWER, C.L., TORRADO, A., GUIGNARD, J.P.: Maturation of Renal Function in Full-term and Premature Neonates. *Helv Paediatr Acta* 34, 11-21 (1979).
8. FELDMAN, H., AUBERT, E., GUIGNARD, J.P.: Plasma Creatinine in the First Month of Life. *Arch Dis Child* 57, 123-126 (1982).
9. GRUSKIN, A.B., OETIKER, O.H., WOLFISH, N.M., GOOTMAN, N.L., BERNSTEIN, J., EDELMANN, C.M.: Effects of Angiography on Renal Function and Histology in Infants and Piglets. *J Pediatr* 76, 41-48 (1970).
10. GUIGNARD, J.P.: Adaptation néonatale et adaptation compensatrice de la fonction rénale; en: *Paediatr Fortbild Prax (Basel)* 46, 48-67 (1978).
11. GUIGNARD, J.P.: The Neonatal Stressed Kidney; en: *Pediatric Nephrology*. Ed. A.B. Gruskin, M.E. Norman, pp. 506-516. La Haya: Martinus Nijhoff Publication, 1981.
12. GUIGNARD, J.P.: Drugs and the Neonatal Kidney. *Dev Pharmacol Ther* 4, Supl., 19-27 (1982).
13. GUIGNARD, J.P.: Renal Function in the Newborn Infant. *Pediatr Clin North Am* 29, 777-790 (1982).
14. GUIGNARD, J.P., TORRADO, A., DA CUNHA, O., GAUTIER, E.: Glomerular Filtration Rate in the First Three Weeks of Life. *J Pediatr* 87, 268-272 (1975).
15. GUIGNARD, J.P., TORRADO, A., MAZOUNI, S.M., GAUTIER, E.: Renal Function in Respiratory Distress Syndrome. *J Pediatr* 88, 845-850 (1976).
16. GUIGNARD, J.P., WALLIMANN, C., GAUTIER, E.: Prevention by Verapamil of the Hypoxaemia-induced Vasoconstriction. *Kidney Int* 20, 139 (1981).
17. LEAKE, R.D., ZAKAUDDIN, S., TRYGSTAD, C.W., FU, P., OH, W.: The Effects of Large Volume Intravenous Fluid Infusion on Neonatal Renal Function. *J Pediatr* 89, 968-972 (1976).
18. NAUJOKS, S., GUIGNARD, J.P.: Renal Effects of Tolazoline in Rabbits. *Lancet* 1979/II, 1075-1076.
19. SÜLYÖK, E., VARGA, F., GYÖRY, E., JOBST, K., CSABA, I.F.: Postnatal Development of Renal Sodium Handling in Premature Infants. *J Pediatr* 95, 787-792 (1979).
20. TORRADO, A., GUIGNARD, J.P., PROD'HOM, L.S., GAUTIER, E.: Hypoxaemia and Renal Function in Newborns with Respiratory Distress Syndrome (RDS). *Helv Paediatr Acta* 29, 399-405 (1974).