

Factores determinantes de la elevación de la uremia en los primeros días de vida en recién nacidos con menos de 30 semanas de gestación

G. Bustos Lozano, C. Orbea Gallardo, S. Fernández de Miguel, M^oC. Muñoz Labián, M. López Maestro y M. Moral Pumarega

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Objetivo

Encontrar los determinantes asociados con elevación de la uremia en los primeros días de vida en prematuros muy inmaduros.

Métodos

Estudio prospectivo de una cohorte de recién nacidos con menos de 30 semanas de gestación.

Resultados

Se incluyeron 48 prematuros nacidos vivos, de los que 10 fallecieron. Los aportes medios de líquidos fueron 55, 72, 88 y 124 ml/kg en el primer, segundo, tercer y séptimo días de vida. El aporte de aminoácidos en los primeros 2 días fue escaso y no se relacionó con la uremia. El 31 % presentaron hipernatremia. En 31 prematuros se obtuvo la uremia entre el quinto y el décimo día de vida. Se encontraron 12 (38,7 %) con valores de 100 mg/dl o superiores, sin elevación de la creatininemia. Todos ellos tuvieron menos de 27 semanas de gestación, menos de 850 g al nacer, mayor pérdida de peso (19,2 % frente a 13,8 %; $p = 0,037$) y mayor natremia máxima (150,2 mEq/l frente a 146,6 mEq/l; $p = 0,023$). El uso de furosemida aumentó el riesgo de uremia elevada (riesgo relativo [RR], 2,54; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %], 1,05-6,14).

Conclusiones

La uremia total de 100 mg/dl o superior se relacionó con determinantes asociados con excesiva pérdida precoz de agua libre, como mayor pérdida de peso, mayor natremia máxima, uso de furosemida, menor gestación y menor peso al nacer.

Palabras clave:

Prematuridad. Alimentación parenteral. Urea. Hipernatremia. Deshidratación. Furosemida.

DETERMINANTS OF UREMIA ELEVATION IN THE FIRST DAYS OF LIFE IN PREMATURE INFANTS BORN AT LESS THAN 30 WEEKS OF GESTATION

Objective

To identify the determinants associated with uremia elevation in the first days of life in extremely premature infants.

Methods

We performed a prospective cohort study in a cohort of neonates born at less than 30 weeks of gestation.

Results

Forty-eight preterm infants were included, of which 10 died. The mean fluid administration was 55, 72, 88 and 124 mL/kg on the first, second, third and seventh days of life. Amino acid doses were low in the first two days of life and were unrelated to uremia elevation. Thirty-one percent of the infants presented hypernatremia. Uremia was measured in 31 infants between the fifth and tenth days of life and 12 infants (38.7 %) had uremia values of 100 mg/dL or higher, without creatinine elevation. All of these infants were born at less than 27 weeks of gestation, weighed less than 850 grams at birth, and showed greater weight loss (19.2 % vs. 13.8 %; $p = 0.037$) and higher natremia (150.2 mEq/L vs. 146.6 mEq/L; $p = 0.023$). The use of furosemide increased the risk of elevated uremia (relative risk: 2.54; 95 % confidence interval: 1.05 – 6.14).

Conclusions

Total uremia of 100 mg/dL or higher was associated with dehydration, greater weight loss, higher natremia, furosemide use, lower gestational age, and lower birth weight.

Correspondencia: Dr. G. Bustos Lozano.

Servicio de Neonatología. Hospital 12 de Octubre.
Avda. Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: gbustos.hdoc@salud.madrid.org

Recibido en enero de 2003.

Aceptado para su publicación en agosto de 2003.

Key works:

Premature newborn. Parenteral nutrition. Urea. Hypernatremia. Dehydration. Furosemide.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha postulado la importancia de aportar aminoácidos precozmente a los prematuros muy inmaduros desde las primeras horas de vida para evitar el catabolismo proteico y porque en estos niños constituyen un aporte energético significativo^{1,2}. Uno de los marcadores de la posible toxicidad de los aminoácidos es la elevación de amonio y urea en sangre. Desde que se implantó en nuestra unidad la administración sistemática de aminoácidos en la alimentación parenteral precoz de estos niños, en algunos casos se han observado importantes elevaciones de la uremia, por encima de 100 e incluso de 150 mg/dl de urea total. La posibilidad de que esto se debiera a una administración precoz excesiva de aminoácidos llevó a que algunos neonatólogos restringieran su utilización.

Dado que la urea en sangre se eleva algo en los primeros días de vida³ y que puede verse afectada por otros muchos factores, además de la administración de aminoácidos, se efectuó un estudio prospectivo con el objetivo de identificar los determinantes que se relacionan en esta población con la elevación precoz y excesiva de la uremia.

PACIENTES Y MÉTODOS

El objetivo del estudio, de diseño descriptivo prospectivo de cohorte, fue encontrar los determinantes asociados con elevación de la uremia en los primeros días de vida en los prematuros de menos de 30 semanas de gestación.

Pacientes

Se incluyeron recién nacidos vivos con menos de 30 semanas de gestación nacidos en la maternidad del Hospital 12 de Octubre de Madrid entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2001. Se consideró nacido vivo todo recién nacido ingresado en la unidad, aunque viviese menos de 24 h.

Determinantes estudiados

Del parto y el período perinatal

Edad gestacional, peso al nacimiento, sexo y administración prenatal de corticoides.

Clínicos

Puntuación del índice de riesgo clínico para niños (*clinical risk index for babies*, CRIB)⁴, dosis de surfactante, horas de ventilación mecánica en la primera semana, días de tratamiento con gentamicina, horas de tratamiento con fármacos vasoactivos (dopamina o dobutamina), ciclos de indometacina, administración de furosemida con o sin indometacina, pérdida máxima de peso expresada en porcentaje de peso al nacimiento, diuresis, comienzo de la ali-

mentación, enfermedad asociada (véase más adelante) y mortalidad.

Aportes realmente administrados (calculados con el peso al nacimiento)

Se administraron los siguientes aportes:

1. *De líquidos totales*: medido durante las primeras 24 h de vida (primer día), entre las 24 y las 48 h (segundo día), entre las 48 y las 72 h (tercer día) y durante el séptimo día de vida, expresado en mililitros por kilogramo al día (ml/kg/día). Se contabilizaron todos los aportes, incluidos los enterales y la medicación.

2. *De sodio*: durante el primer y segundo día, en miliequivalentes por kilogramo al día (mEq/kg/día).

3. *De aminoácidos y glucosa intravenosos*: igual que los líquidos totales, en gramos por kilogramo al día (g/kg/día). El aporte enteral de proteínas se contabilizó a partir de una ingesta de leche superior a 1 ml/kg/h.

4. *De lípidos intravenosos*: día del comienzo de administración.

Metabólicos

Se determinaron la potasemia y la natremia máximas y mínimas en los 7-10 primeros días; la uremia y la creatinemia de sangre de cordón o de las primeras 12 h de vida, entre las 48 y 72 h y entre el quinto y décimo día de vida. También se midieron urea y creatinina en sangre en las 24 h siguientes a la terminación de un ciclo de indometacina. Los valores de uremia se presentan como urea total (factor de conversión a nitrógeno ureico: 2,14). La hipernatremia se definió por el sodio en sangre igual o mayor a 150 mEq/l, la hiponatremia por el sodio en sangre inferior a 130 mEq/l, la hiperpotasemia por el potasio en sangre arterial o venosa mayor de 7 mEq/l y la hipopotasemia por el potasio en sangre arterial o venosa menor de 3,5 mEq/l.

Enfermedad asociada

Ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica y su tratamiento, enterocolitis necrosante y su tratamiento, trombopenia, hipoglucemia, hemorragia peri e intraventricular (grados 1 a 3 según la clasificación clásica de Papile), lesión parenquimatosa cerebral (grados 1 a 5; grado 1, hiperecogenicidad menor que plexos coroideos menor de 1 cm; grado 2, hiperecogenicidad focal, multifocal o difusa; grado 3, hiperecogenicidad mayor que plexos coroideos; grado 4, formación de quistes en un área mayor de 1 cm; grado 5, hiperecogenicidad o quiste mayor de 1 cm).

Cuidados

Los cuidados de estos niños son uniformes, según un protocolo específico del servicio de neonatología para grandes inmaduros, que incluye la mínima manipulación. Todos permanecieron en incubadoras del modelo Dräger

8000 con máxima humedad en los primeros 7 días. No se utilizaron cunas radiantés.

Protocolo de administración de líquidos en los primeros días

Se administraron 60 ml/kg/día en las primeras 24 h e incrementos diarios de 10 a 20 ml/kg/día. Se efectuaron modificaciones individuales según la situación clínica.

Protocolo de administración de iones en los primeros días

No se administró sodio en las primeras 48 h, salvo que fuese preciso aportar bicarbonato o suero salino fisiológico por acidosis o hipovolemia. No se administró potasio en las primeras 48 h salvo hipopotasemia con diuresis superior a 2 ml/kg/h.

Aspectos éticos

No se modificó ningún aspecto del cuidado de estos niños, respecto a lo protocolizado previamente en la unidad y a lo prescrito por el médico responsable del cuidado de cada niño. El estudio se limitó a la observación y recogida de datos clínicos habituales. Al no disponer de intervención ni publicación de datos sensibles no se solicitó consentimiento explícitamente a los padres.

Métodos

Los datos se recogieron diariamente de la hoja de enfermería, sin tener en cuenta la prescripción sino lo efectivamente administrado. Los datos se guardaron en una base de datos diseñada para el estudio, de la que responsabilizaron los dos primeros autores. Las variables numéricas se definieron usando como medida de centralización la mediana o la media y como medidas de dispersión los valores extremos o la desviación estándar. Las asociaciones entre variables cuantitativas se midieron con la prueba de correlación de Pearson. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba de chi cuadrado o la prueba de Fisher, según las condiciones de aplicación. La comparación de riesgos se efectuó mediante el riesgo relativo con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró un error alfa de Cronbach de 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 48 recién nacidos, cuyas características se muestran en la tabla 1. La mor-

TABLA 1. Características de la población, medianas, valores extremos y proporciones

Características	n/población analizada (%)
Edad gestacional (semanas)	26,5 (22-29)
Sexo masculino	27 (56)
Peso al nacimiento (g)	872 (490-1.480)
Bajo peso para la gestación	6 (12,5)
Índice CRIB	5,5 (0-15)
Mortalidad	10 (21)
<i>Determinantes clínicos</i>	
Corticoides prenatales (al menos 1 ciclo completo)	37/48 (77)
Ventilación mecánica	41/48 (87,5)
Una dosis de surfactante	40/48 (83,5)
Dos dosis de surfactante	2/48 (4)
Trombocitopenia	10/48 (20,8)
Gentamicina	47/48 (98)
Drogas vasoactivas	11/48 (23)
Indometacina (1 ciclo)*	20/45 (44)
Indometacina (2 ciclos)*	3/45 (6,6)
Cierre quirúrgico del <i>ductus</i> arterioso*	4/45 (8,8)
Furosemida con indometacina	11/23 (47,8)
Furosemida sin indometacina*	13/45 (28,8)
Enterocolitis necrosante con cirugía*	2/45 (4,4)
Hemorragia periintraventricular*	7/45 (15,5)
Grado 1	4/45 (8,8)
Grado 2	2/45 (4,4)
Grado 3	1/45 (2,2)
Lesión parenquimatosa en la ecografía cerebral	8/45 (17,7)
Grado 1	6/45 (13,3)
Grado 2	2/45 (4,4)
Grados 3 a 5	0

*Excluidos los fallecidos en las primeras 24 h.

CRIB: índice de riesgo clínico para niños (*clinical risk index for babies*).

talidad estratificada por edad gestacional y días de vida se muestra en la figura 1.

Los aportes de líquidos, aminoácidos y glucosa se exponen en la tabla 2. Durante el primer y segundo días de vida el 58% recibieron aportes intravenosos de sodio en forma de bicarbonato (mediana 1,5 mEq/kg/día; límites, 0,3-8). El aporte intravenoso de lípidos se inició entre el segundo y el séptimo día, estando la mediana en el tercer día. La alimentación enteral se inició entre el primero y el sexto día, correspondiendo la mediana al tercer día. La pérdida de peso máxima fue 15,2% (0-31%) y la diuresis en los primeros 3 días fue 2,2 (0,25-2,7), 3,3 (0-7,3) y 3,1 (0,6-5,6) ml/kg/h.

TABLA 2. Aportes reales de líquidos, aminoácidos o proteínas y glucosa en los diferentes intervalos de tiempo estudiados

Período	0-24 h (n = 45)	24-48 h (n = 45)	48-72 h (n = 44)	144-168 h (n = 40)
Líquidos (ml/kg/día)	55 (42-110)	72 (39-135)	88 (50-158)	124 (71-168)
Aminoácidos (g/kg/día)	0,1 (0-1,6)	1 (0-1,9)	1,4 (0-2,6)	2,2 (0,8-3,7)
Glucosa (g/kg/día)	4,8 (2,3-7,4)	5,8 (2,4-14,4)	7 (3,6-12)	9,1 (3,7-13,8)

Los datos aportados corresponden a medianas y valores extremos.

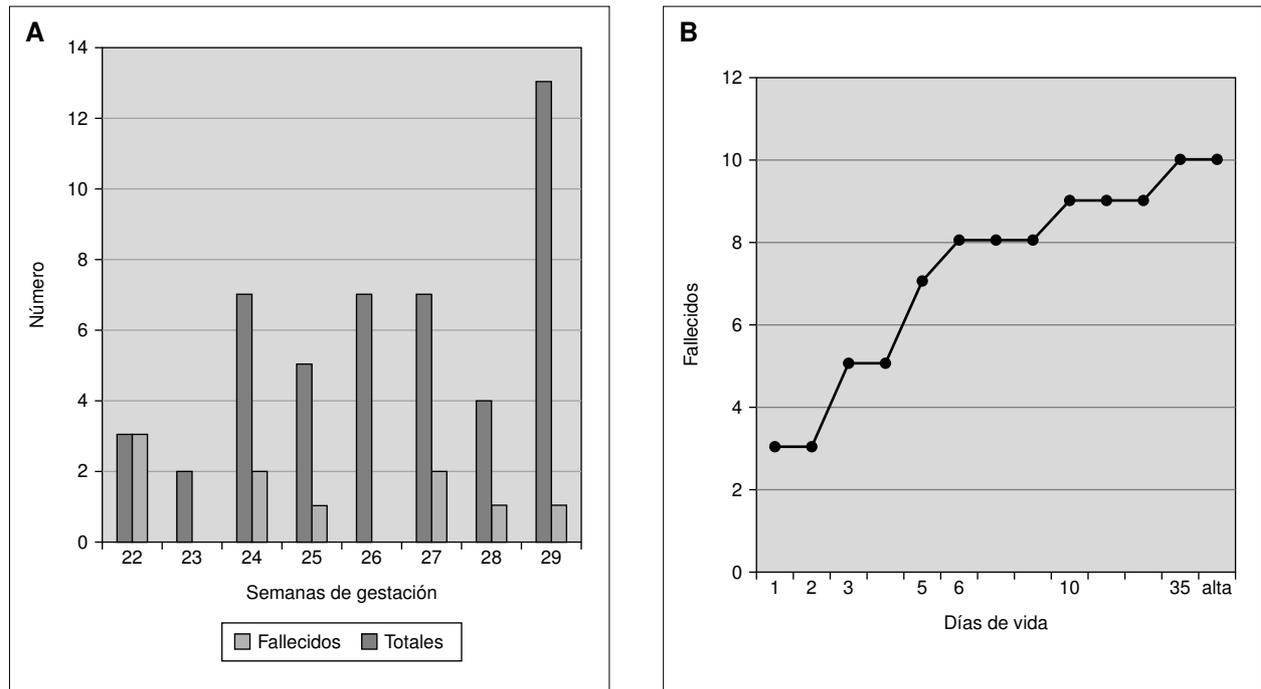


Figura 1. Mortalidad estratificada por edad gestacional (A) y días de vida (B).

TABLA 3. Valores de urea y creatinina en sangre en las diferentes situaciones estudiadas (mediana y valores extremos)

Período	0-12 h (n = 36)	48-72 h (n = 36)	5-10 días (n = 31)	Tras indometacina (n = 21)
Urea (mg/dl)	22,5 (11-68)	72,5 (19-187)	80 (10-182)	77 (19-141)
Creatinina (mg/dl)	0,7 (0,5-1,4)	1,1 (0,7-1,9)	1 (0,6-3,7)	1,1 (0,6-2,3)

TABLA 4. Valores de sodio y potasio en sangre

	Número	Media (DE) en mEq/l	Valores extremos	Alteraciones (n.º [%])
Natremia máxima*	45	148 (5,1)	137-159	Hipernatremia, 14 (31)
Natremia mínima*	45	135 (3,7)	122-142	Hiponatremia, 3 (7)
Potasemia máxima	48	5,8 (1,1)	3,5-9,5	Hiperpotasemia, 4 (9)
Potasemia mínima	48	3,7 (0,6)	2,6-6,1	Hipopotasemia, 17 (35)

*En los valores de sodio se excluyeron los fallecidos en las primeras 24 h.

Los resultados de los valores de creatinina y urea en sangre se muestran en la tabla 3. En la determinación efectuada entre el quinto y el décimo día de vida, 12 de 31 prematuros (39 %) tuvieron una uremia igual o mayor de 100 mg/dl.

Los valores de sodio y potasio en sangre se muestran en la tabla 4. La alteración más frecuente fue la hipopotasemia (35 %), seguida de la hipernatremia (31 %). El 9 % de los pacientes presentaron hiperpotasemia. La administración parenteral de sodio en los primeros 2 días de vida, en forma de bicarbonato, no se relacionó con mayor natremia máxima en la primera semana (147,2 mEq/l frente a 147,6 mEq/l, $p = 0,8$ y 147,3 mEq/l frente a 148,6 mEq/l, $p = 0,4$).

Los prematuros con valores de uremia iguales o mayores de 100 mg/dl fueron de menor edad gestacional y peso al nacimiento. Todos ellos tuvieron 26 o menos semanas de gestación y menos de 850 g al nacer. También presentaron mayor natremia máxima y mayor pérdida de peso (tabla 5), pero no se encontraron diferencias en los aportes de aminoácidos y proteínas ni en los aportes de líquidos en la primera semana.

No se encontró relación entre la administración de indometacina y la uremia ($p = 0,56$) ni entre indometacina y creatininemia ($p = 0,32$). La uremia del quinto al décimo día se correlacionó de manera significativa con la natremia máxima ($r = 0,42$; $p = 0,019$) y con la pérdida de peso máxima

TABLA 5. Diferencias en la edad gestacional, peso al nacimiento, máxima pérdida de peso y natremia máxima, entre los prematuros con uremia igual o superior a 100 mg/dl y el resto

	Uremia \geq 100 mg/dl (n = 12)	Uremia < 100 mg/dl (n = 19)	P
Edad gestacional (semanas)	24,4 (1,2)	27,7 (1,5)	< 0,0001
Peso al nacimiento (g)	700 (144)	1013 (263)	0,001
Pérdida de peso máxima (%)	19,2 (7,4)	13,8 (6,1)	0,037
Natremia máxima (mEq/l)	150,2 (4,7)*	146,6 (3,6)	0,023

Los resultados se expresan como media y desviación estándar.

*En este grupo los valores extremos fueron 145 y 156.

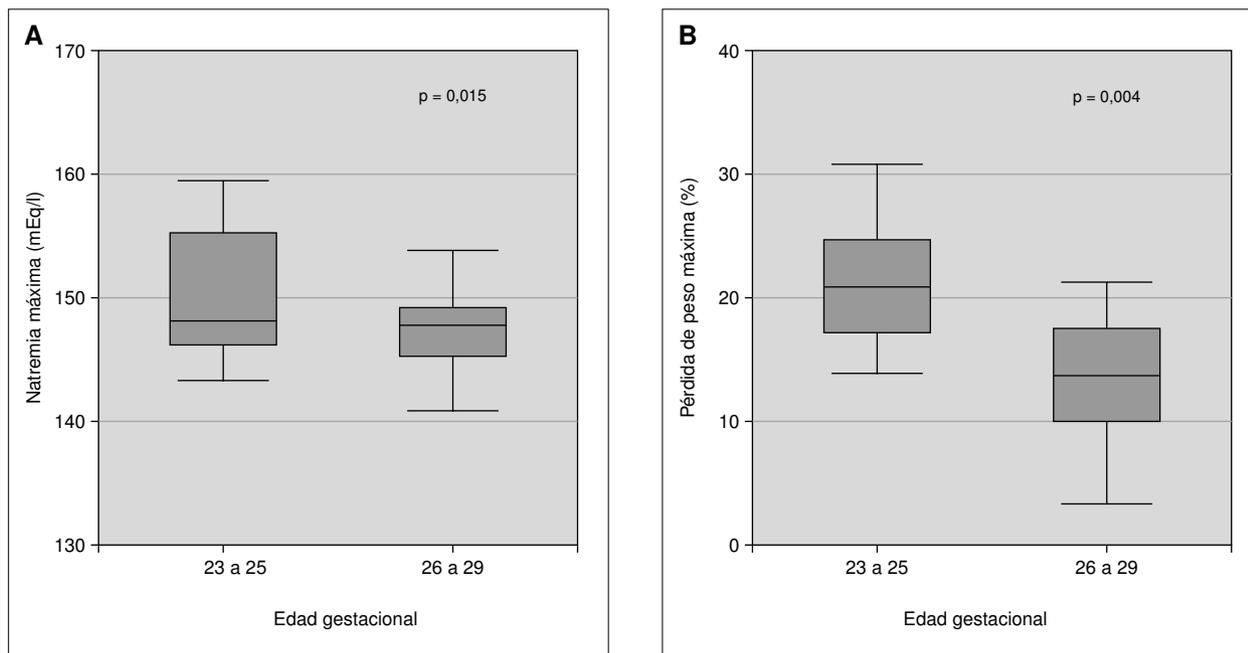


Figura 2. Relación de la natremia máxima (A) y la pérdida de peso máxima (B) con la edad gestacional. Se excluyeron de este análisis los fallecidos en la primera semana de vida.

($r = 0,49$; $p = 0,005$). A su vez, ambas se relacionaron de forma negativa con la edad gestacional (fig. 2). La administración de furosemida en la primera semana, no asociada a indometacina, aumentó el riesgo de uremia elevada de manera significativa (riesgo relativo [RR], 2,54; IC 95 %, 1,05-6,14). La uremia media entre los que recibieron furosemida fue 117 mg/dl, mientras que en los no tratados fue 66 mg/dl ($p = 0,007$) (fig. 3).

No se encontró asociación de ninguna otra de las variables estudiadas con la elevación de la uremia.

DISCUSIÓN

Desde el año 1999 se inició en nuestra unidad la administración de aminoácidos desde el nacimiento, empezando por 1 a 1,5 g/kg/día y aumentando diariamente 0,5 g/kg hasta 3,5 g/kg/día. La observación de uremias elevadas en los niños muy inmaduros provocó una disminución de los aportes intravenosos de aminoácidos a los prematuros muy inmaduros. Sin embargo, a pesar del escaso aporte de aminoácidos que se administró a los prematuros incluidos en

este estudio, el 39% tuvieron uremias de 100 mg/dl o mayores (nitrógeno ureico 48 mg/dl). Estos valores se encontraron exclusivamente en el grupo de 22 a 26 semanas de gestación, con peso inferior a 850 g y se asociaron con mayor pérdida de peso e hipernatremia, problemas asociados con la pérdida excesiva de agua libre. En la mayoría de los casos, se asoció además la administración de furosemida, que aumentó de manera significativa el riesgo.

Según la fórmula para calcular el déficit de agua libre, $\text{agua corporal total} \times (\text{natremia}/140) - \text{agua corporal total}^F$, se produjo en estos niños un déficit medio de aproximadamente 6 ml/kg. Esta pérdida de agua se suele producir en los 2 o 3 primeros días de vida en relación con una pérdida insensible aumentada⁶. Aunque hay autores que utilizan los mismos aportes de líquidos en los prematuros, con independencia del grado de madurez y peso⁷, hay algunas limitaciones en los prematuros más vulnerables. En primer lugar, hay una diferencia a la baja entre los aportes prescritos y los verdaderamente administrados. Este hecho se relaciona con numerosos factores: retraso en el inicio de la per-

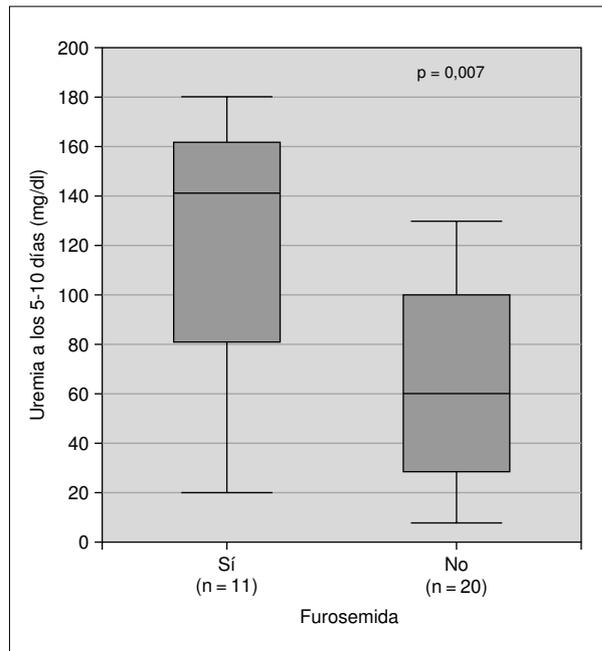


Figura 3. Uremia media entre el quinto y décimo día de vida en relación con la administración de furosemida, no asociada a indometacina.

fusión intravenosa de líquidos, extravasación de los catéteres, suspensión temporal de la perfusión para administrar fármacos, etc. En segundo lugar, las condiciones de humedad y temperatura de la unidad de cuidados intensivos neonatales y la frecuencia y duración de las aperturas de la incubadora en cada niño son variables y no siempre están controladas. También tenemos que admitir un uso excesivo de la furosemida, que se administró al 29% de los niños independientemente de la administración de indometacina y al 48% de los que recibieron indometacina. El uso precoz de este diurético en los prematuros muy inmaduros se asoció muy claramente con elevación de la uremia y especialmente con los valores superiores a 120 mg/dl.

Como consecuencia de este estudio, se han modificado al alza los aportes habituales de líquidos en los prematuros de 26 o menos semanas de gestación. En el primer día se

han aumentado de 60 a 80 ml/kg/día, con incrementos diarios de 10 a 20 ml/kg/día en función de la natremia, la pérdida de peso y la situación clínica. También se ha restringido de forma importante el uso de furosemida en la primera semana de vida y se ha reinstaurado la práctica de administrar aminoácidos desde el nacimiento, como mínimo a 1,5 g/kg/día.

Una de las alternativas para valorar la posible toxicidad de los aminoácidos hubiera sido medir el amonio en sangre, pero al no disponerse de micrométodo y existir una cierta dificultad técnica, optamos por el presente estudio, que parece suficiente para concluir que las elevaciones excesivas de la uremia están habitualmente relacionadas con la excesiva pérdida de agua libre en relación con un aporte deficitario o el uso precoz de furosemida en los niños más inmaduros.

No encontramos diferencias significativas en los niveles de urea y creatinina en función del tratamiento con indometacina, posiblemente por el pequeño tamaño de la muestra. En cualquier caso, su administración o la presencia de un *ductus* arterioso permeable y sintomático no justificaron las uremias iguales o mayores de 100 mg/dl.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birth weight infant. *Clin Perinatol* 2002;29:225-60.
2. Hay WW Jr, Lucas A, Heird WC, Ziegler EE, Levin E, Grave GD, et al. Workshop summary: Nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999;104:1360-8.
3. Miall IS, Henderson MJ, Turner AJ, Brownlee KJ, Brocklebank JT, Newell SJ, et al. Plasma creatinine rises dramatically in the first 48 h of life in preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:76.
4. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: A tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of intensive neonatal care units. *Lancet* 1993;342:193-8.
5. Ichikawa L. *Pediatric textbook of fluids and electrolytes*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.
6. Agren J, Sjors G, Sedin G. Transepidermal water loss in infants born at 24 and 25 weeks of gestation. *Acta Paediatr* 1998;87: 1185-90.
7. Takahasi N, Hoshi J, Nishida H. Water balance, electrolytes and acid-base balances in extremely premature infants. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:250-5.