

# Función renal y equilibrio hidroelectrolítico en el recién nacido

J.-P. Guignard, B. Borel y J.-B. Gouyon

Service de Pédiatrie. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. CH-10011 Lausanne, Suiza.

La supervivencia de los prematuros ha aumentado notablemente durante la última década, en particular la de los neonatos de menos de 1.000 g.<sup>1, 2</sup>. La inmadurez de los sistemas de regulación conlleva dificultades crecientes en el cuidado de grandes prematuros. Este artículo describe la adaptación extrauterina del riñón inmaduro y sus complicaciones clínicas, tema de varias revisiones recientes<sup>3, 4</sup>.

## FILTRACION GLOMERULAR

La tasa de filtración glomerular (FG) varía según el equilibrio de las presiones hidrostáticas y presiones oncóticas a través de la membrana glomerular, la superficie de los capilares glomerulares sometidos al proceso de filtración, el coeficiente y la superficie de ultrafiltración (Kf) que caracteriza la permeabilidad de la pared capilar. En fases tempranas de la gestación, las bajas presiones arteriales medias [de alrededor de 33 mmHg (rango = 24-42)] en los prematuros de 750 g.<sup>5</sup> y las resistencias vasculares renales elevadas, explican el bajo flujo sanguíneo renal (56 a 249 ml. por 100 g. de riñón en el feto humano previsible)<sup>6</sup>. El sistema renina-angiotensina fetal podría intervenir en la adaptación de la hemodinámica renal en el momento del nacimiento y su inhibición «in utero» por el captopril puede acompañarse de una anuria neonatal<sup>7, 8</sup>.

## Medida del filtrado glomerular del prematuro por el método clásico del aclaramiento de inulina (tabla 1)

La inulina debe considerarse como el marcador de referencia de la FG a cualquier edad, incluso en el gran prematuro a partir de las veintisiete semanas de edad gestacional (EG)<sup>9</sup>.

Los estudios utilizando esta técnica demostraron que al nacimiento la FG es de 10,2 a 13,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en los neonatos de veintiocho a treinta semanas de gestación<sup>10, 11</sup>. En los niños de peso inferior de 1.500 g. al nacimiento, la FG aumen-

ta rápidamente con la EG hasta la 36.<sup>a</sup> semana de gestación<sup>11</sup>. Los neonatos a término tienen una FG de alrededor de 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>11</sup>. La FG aumenta rápidamente con la edad postnatal y se duplica durante las dos primeras semanas de vida<sup>11, 12</sup>. La velocidad de maduración postnatal parece idéntica en los prematuros y los niños a término<sup>13, 14</sup> (fig. 1).

Esta maduración postnatal de la FG es secundaria al aumento de la presión arterial sistémica, disminución de las resistencias vasculares renales y aumento del flujo sanguíneo renal<sup>11, 15</sup>. Además, el aumento postnatal de la permeabilidad hidráulica y de la superficie filtrante juegan probablemente un papel importante en la maduración de la FG.

## Medida del filtrado glomerular en la práctica clínica

Las dificultades de medida del aclaramiento de inulina por el método clásico, hicieron buscar métodos sencillos y en lo posible fiables para la determinación de la FG en el neonato y el prematuro.

*El estudio de la disminución de la concentración plasmática de la inulina, después de inyectar una do-*

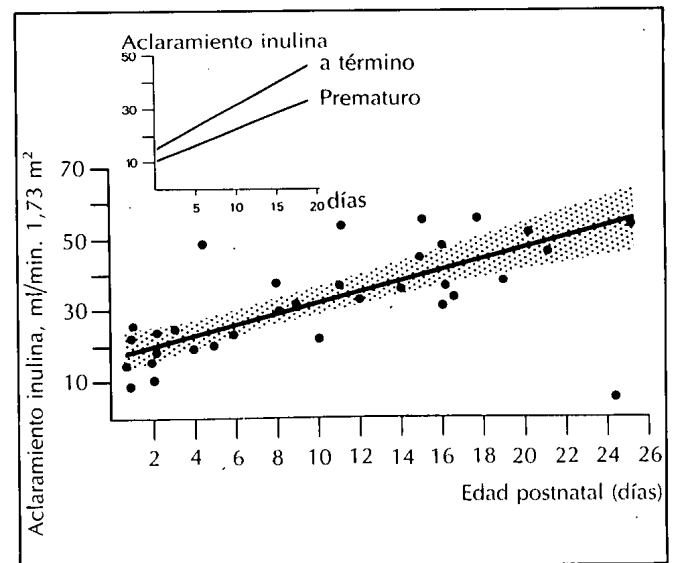


Fig. 1.—Desarrollo de la función renal (aclaramiento de inulina) en el primer mes de vida (según Ref. 12).

Correspondencia: Prof. Dr. J.-P. Guignard.  
S. de Pediatría.  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois.  
CH-19011 Lausanne, Suiza.

sis única de inulina, sobreestima alrededor de un 30 % la FG en la primera semana de vida<sup>16, 17</sup>.

El método de perfusión constante de inulina sin recogida simultánea de orina se basa en la hipótesis de un aporte de inulina igual a su excreción urinaria cuando los niveles sanguíneos de inulina quedan estables durante un período de dos a tres horas. Este método sobreestima la FG, probablemente debido a la existencia de un aclaramiento extrarrenal de la inulina, cuando la prueba se realiza en un período breve (dos a tres horas)<sup>18</sup>. Sin embargo, cuando la perfusión de inulina puede mantenerse de manera constante durante al menos veinticuatro horas, los resultados obtenidos por la medida del aclaramiento, en el transcurso del segundo día de la prueba, se correlacionan bien con la determinación del aclaramiento de la inulina según la técnica clásica<sup>17</sup>.

La determinación del aclaramiento de la creatinina ha sido más ampliamente utilizada en el neonato prematuro<sup>19-22</sup>. Durante las cuarenta y ocho primeras horas de vida el aclaramiento de la creatinina varía de  $0,35 \pm 0,22$ , a  $0,50 \pm 0,2$  ml/min, en niños de veintiséis a treinta y seis semanas de EG. Comparativamente, el aclaramiento de la creatinina es de  $2,24 \pm 1,58$  para niños de EG igual o superior a treinta y ocho semanas<sup>21</sup>. En el prematuro el aclaramiento de la creatinina se correlaciona con la EG<sup>19</sup> y la edad postnatal<sup>20</sup>. A partir del 30.º día de vida todos los valores del aclaramiento de la creatinina obtenidos por Ross y cols.<sup>20</sup> en prematuros de EG

entre veintiocho y treinta y tres semanas fueron superiores a  $30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Estos valores de aclaramiento de la creatinina pueden variar por fenómenos de transporte tubular. En efecto, en el prematuro el aclaramiento de la creatinina podría algunas veces subestimar la FG<sup>22</sup>, lo que sugeriría una reabsorción tubular de creatinina. El mismo fenómeno se observa en el cerdo y el conejo neonato<sup>23</sup>. Por otra parte, la estimación del aclaramiento de creatinina, a partir de fórmulas aplicadas a la creatinina sérica, da resultados muy aproximados<sup>24</sup>.

La determinación de la concentración plasmática de la creatinina es el método usual de apreciación de la FG en neonatología. En el prematuro y en el neonato a término<sup>25, 26</sup>, concentraciones iniciales elevadas de creatinina se consideran como la prueba de equilibrio entre los niveles fetales y los niveles plasmáticos maternos. En el neonato a término, los valores disminuyen rápidamente y se estabilizan en  $35 \mu\text{mol/l}$ .<sup>12-62</sup> al quinto día postnatal<sup>26</sup>. En el gran prematuro la estabilización de valores se observa más tarde<sup>27</sup>. La velocidad de decremento de la creatinemia parece idéntica en los neonatos prematuros y a término<sup>25</sup>.

Sin embargo, la concentración plasmática de creatinina al nacimiento parece más elevada en los niños de muy bajo peso al nacimiento e inversamente correlacionada con la EG (Guignard JP y Gouyon JB: observaciones no publicadas)<sup>25</sup>. Así, la determinación de la creatinina plasmática es un método poco preciso de estimación de la FG, en razón de su posible transporte tubular, de la disminución postnatal de su concentración sanguínea, de la falta de precisión de los métodos usuales de dosificación de la creatinemia cuando los niveles sanguíneos son bajos a partir del quinto día de vida, de las interferencias con los cromógenos (ejemplo: bilirrubina) en la determinación de la creatinemia por el método de Jaffé. Este método es de un cierto interés en práctica clínica en razón de su sencillez, pero su utilización en estudios fisiopatológicos puede disminuir la validez de los resultados.

La creatinuria, reflejo de la masa muscular, está significativamente correlacionada con la EG, con la talla y fundamentalmente con el peso al nacimiento. En el prematuro la excreción urinaria diaria de creatinina es de  $8,06 \text{ mg/kg}$ . (rango:  $5,9-9,5$ ) para un peso promedio al nacimiento de  $1.209 \pm 331 \text{ g}$ ., una EG de  $29,1 \pm 2,2$  semanas y una edad postnatal de  $7,2 \pm 2,7$  días<sup>28</sup>. Valores por fuera de estos límites indican posibles pérdidas urinarias en el momento de la toma de muestras.

#### Implicación de una tasa baja de filtración glomerular

La baja FG impide al riñón del prematuro la elimi-

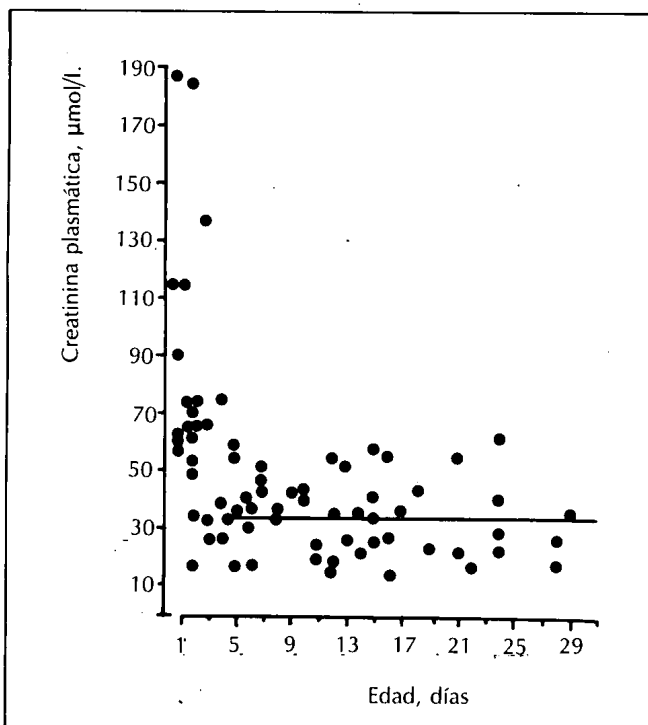


Fig. 2.—Concentración plasmática de la creatinina durante el primer mes de vida (según Ref. 26).

nación rápida de una sobrecarga hídrica. Leake y cols.<sup>29</sup> han establecido que en una población de prematuros de veintiocho a treinta y cuatro semanas de EG, aportes hídricos horarios de 3,6 y 10,3 ml/kg. se acompañaban de una diferencia significativa de los aclaramientos de inulina, que son, respectivamente, de  $0,9 \pm 0,08$  y  $1,69 \pm 0,19$  ml/min. (estudio hecho durante un breve período).

Stonestreet y cols.<sup>30</sup> no encontraron modificación de la FG en los prematuros recibiendo cantidades diferentes de aportes líquidos en los diez primeros días de vida (un promedio de 126 y 162 ml/kg/día para los dos grupos comparados).

Además, la vida media de los medicamentos de eliminación renal (aminoglucósidos, digoxina) se prolonga por la baja FG, mientras que los efectos de los medicamentos actuando a nivel tubular (furosemina) se ven limitados por la baja perfusión renal y la inmadurez de los mecanismos de secreción.

## BALANCE HIDROSODICO

El balance hidrosódico es el resultado de entradas y excreciones de agua y de sodio y se equilibra por osmorreceptores y volumen receptores. Los principales sistemas hormonales reguladores son la hormona antidiurética (HAD) y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

### Sodio

Generalmente la excreción urinaria de sodio depende de la cantidad filtrada por los glomérulos y del porcentaje de sodio filtrado que es reabsorbido por los túbulos (túbulo proximal, 65 a 80 %; porción ascendente del asa de Henle, 25 %; túbulo distal, 5 %; túbulo colector, 3 %).

En el prematuro las pérdidas de sodio son esencialmente de origen renal, ya que la excreción fecal de sodio es muy inferior (menos del 20 %) a la excreción urinaria, incluso existiendo una relación entre la absorción digestiva del sodio y la edad gestacional<sup>31, 32</sup>. Las pérdidas sódicas sudorales pueden considerarse como casi nulas en el prematuro<sup>33</sup>.

La excreción fraccional de sodio ( $FE_{Na} = \text{aclaramiento de sodio}/FG \times 100$ ) se correlaciona inversamente con la EG y la edad postnatal<sup>19-21, 31, 34-36</sup>. Suylok<sup>35</sup> establece una relación fraccional de sodio de  $1,55 \pm 0,28$  en los prematuros de veintisiete a treinta y cinco semanas de EG en la primera semana de vida. Esta excreción fraccional disminuye a  $0,93 \pm 0,23$  y a  $0,36 \pm 0,06$ , respectivamente, a las dos y a las cinco-seis semanas de vida. Sin embargo, la EG muy baja es un factor que aumenta significati-

vamente la excreción renal de sodio, ya que los niños prematuros de menos de veinticinco semanas de EG tienen valores de  $FE_{Na}$  entre 1,5 y 8,2 %<sup>19, 21</sup>. Engelke<sup>31</sup> ha constatado  $FE_{Na}$  muy elevados (5 a 16 %) en grandes prematuros, presentando una dificultad respiratoria y recibiendo volúmenes líquidos medios del orden de  $208 \pm 18$  ml/kg/día al tercer día de vida y  $246 \pm 30$  l/kg/día en el octavo día de vida. Cuantitativamente, la excreción urinaria media de sodio se estima en  $30,2 \pm 4,9$   $\mu\text{mol}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  en prematuros durante la primera semana de vida<sup>35</sup>. Esta excreción renal de sodio disminuye a la mitad entre la primera y la segunda semana de vida<sup>35, 36</sup>.

Mientras que la retención sódica del feto puede estimarse en 1,2 mmol/kg/día, el prematuro de EG inferior a treinta y cuatro semanas presenta pérdidas urinarias de sodio superiores a sus aportes (en ausencia de suplemento) y un balance sódico negativo generador de hiponatremia tardía. En ausencia de aportes suplementarios, aunque haya una natremia media de 140 mmol/l. al nacer<sup>37</sup>, la natremia media de esos prematuros disminuye progresivamente hasta alcanzar valores de 131 mmol/l. a las cinco-seis semanas de vida<sup>35</sup>. Se observan hiponatremias ( $Na < 130$  mmol/l.) en el 77 % de los prematuros sin aportes suplementarios. En el 17 % de los casos la natremia es de 120 mol/l.<sup>37</sup>. En esas condiciones parece claro que la excreción urinaria de sodio del prematuro es inadecuada para el mantenimiento de una natremia normal.

La excreción urinaria de sodio del prematuro puede estar aumentada en caso de un gran exceso de aportes hidrosódicos<sup>29</sup>, de glucosuria<sup>38</sup> o de dificultades respiratorias<sup>31, 39</sup>. Cuando hay un aporte suplementario prolongado de sodio, la  $FE_{Na}$  se encuentra ligeramente<sup>40</sup> o no aumentada<sup>30</sup>.

La incapacidad del riñón del prematuro para retener el sodio<sup>41</sup> se atribuyó a un déficit en la reabsorción proximal de sodio y a una imposibilidad del túbulo distal para reabsorber un excedente de sodio, a pesar de tasas elevadas de aldosterona circulante<sup>34, 35, 42</sup>. La reabsorción del sodio en el túbulo distal aumenta del 69,5 % durante la primera semana de vida al 83,7 % al final de la segunda semana<sup>35</sup>. Estas particularidades de respuesta del túbulo distal no pueden ser atribuidas a una insuficiencia funcional del SRAA. El SRAA puede ser estimulado desde la vida intrauterina en el animal<sup>43</sup> y es sensible a la furosemina en el prematuro humano. La actividad de la renina plasmática es más elevada en el neonato prematuro que en el neonato a término, mientras que la excreción urinaria de aldosterona es más baja<sup>45</sup>. Ello sugiere una falta de respuesta o una respuesta tubular incompleta a la aldosterona hasta el final de la segunda semana de vida.

El papel natriurético de las prostaglandinas en la pérdida de sodio de los prematuros no ha sido proba-

do. En efecto, Brouhard y cols. <sup>46</sup> no han podido demostrar una relación significativa entre la excreción urinaria de sodio y la excreción urinaria de prostaglandina en los neonatos. Sulyok <sup>47</sup> ha demostrado una excreción muy baja de prostaglandinas urinarias durante la primera semana de vida en los neonatos (fase de mayor pérdida de sodio) y posteriormente un aumento de esa excreción urinaria en las semanas siguientes, cuando la excreción urinaria de sodio disminuye significativamente. La prolactina podría jugar un papel en el metabolismo hidrosódico del prematuro. En efecto, la prolactina permanece elevada en ausencia de suplementación sódica en los niños de bajo peso al nacimiento <sup>48</sup>; la administración de prolactina reduce la excreción de sodio en el animal <sup>49</sup>; el riñón del mamífero presenta receptores a la prolactina a nivel del túbulo proximal; la prolactina interviene en la regulación del agua corporal total del conejo <sup>50</sup>.

El papel de la dopamina endógena queda también sin definir. Su inhibición por la metoclopramida (0,1 mg/kg/día) se acompaña de un aumento de la natriuresis, de un descenso de la kaliuresis, de un descenso de la excreción urinaria de aldosterona y de la aldosteronemia, sin modificación de la actividad de la renina plasmática <sup>51</sup>.

**Balance hídrico**

El mantenimiento del balance hídrico está regulado por los «centros» de la sed y la secreción de vasopresina. A nivel del riñón, el proceso de concentración de la orina se hace por reabsorción de agua a nivel del túbulo colector en el que la permeabilidad al agua se aumenta por la vasopresina. La concentración de la orina depende también de la presencia y de la magnitud del gradiente osmótico corticomedular obtenido por acumulación pasiva (urea) o activa (NaCl) de solutos en el intersticio medular. Inversa-

mente la dilución de la orina, o sea, la formación de agua libre, se obtiene por la reabsorción activa de NaCl en el asa ascendente y en el túbulo distal en ausencia de vasopresina.

En condiciones fisiológicas, neonatos prematuros y a término recibiendo aportes hídricos medios de 70, 90 y 110 ml/kg. en el primero, segundo y tercer día de vida, presentan osmolalidades urinarias entre 100 y 200 mOsm/kg. (densidad urinaria = 1.006 a 1.010) <sup>52</sup>. En prematuros de menos de treinta y seis semanas, sin patología aguda, la osmolalidad plasmática en el primer día de vida es de 288 ± 3 (error estándar) y de 292 ± mOsm/kg. H<sub>2</sub>O entre el segundo y el 10.º día de vida, con osmolalidades urinarias correspondientes de 127 ± 21 y 114 ± 7 (Guignard JP y Gouyon JB: observaciones no publicadas). La existencia de un umbral renal para la osmolalidad no ha podido establecerse de manera clara para los neonatos prematuros o a término <sup>53-55</sup>.

La administración intranasal de 10 µg de DDAVP a prematuros de una a tres semanas de edad provoca un aumento de la osmolalidad urinaria entre 245 y 450 mOsm/kg. H<sub>2</sub>O. Estos valores, comparables a los de neonato a término, aumentan a la edad de cuatro a seis semanas (425 a 630 mOsm/kg. H<sub>2</sub>O) <sup>56</sup>. La prueba al DDAVP conduce a osmolalidades urinarias análogas a las obtenidas después de setenta y dos horas de deshidratación en el prematuro <sup>57</sup>. Aunque se disponga de los valores de referencia de la prueba de DDAVP, hay que hacer notar que sólo con posologías de 10 µg se han observado grandes descensos de la natremia y de la osmolalidad plasmática, cuando estas dosis han sido administradas a neonatos aquejados de diabetes insípida central <sup>58</sup>. Dosis unitarias de uno a tres µg de DDAVP pueden bastar para inducir una elevación suficiente de la osmolalidad urinaria en neonatos con diabetes insípida central <sup>59</sup>.

Así, el poder máximo de concentración de la orina (PCM) del neonato y del prematuro es inferior al del

**Tabla I.** Función renal del recién nacido. Valores normales <sup>10</sup>

	Edad del recién nacido				
	Neonato prematuro	Neonato a término			
	3 primeros días	3 primeros días	3 semanas	8 semanas	1 año
Diuresis ml/kg/24 h. ....	15-75	20-75	25-120	80-130	40-100
% de la carga líquida .....	40-80	40-80	50-70	45-65	40-60
Volumen de micción ml/kg por micción .....	4-6	4-6	4-7	4-6	3-6
Osmolalidad urinaria máxima mOsm/kg/H <sub>2</sub> O .....	400-500	600-900	1.000-1.200	1.000-1.200	1.200-140
Flujo de filtración glomerular ml/min × 1,73 m <sup>2</sup> .....	10-15	15-20	35-45	75-80	90-110

adulto (1.400 mOsm/kg. H<sub>2</sub>O) (tabla I). La vasopresina no actúa como factor limitante de ese poder de concentración, ya que su secreción está presente y estimula a nivel de vólvulo y osmorreceptores durante la vida fetal en el animal<sup>60</sup> y desde la 26.ª semana de EG en el prematuro humano<sup>54</sup>. La vasopresina del neonato al nacimiento no está correlacionada a los niveles maternos<sup>61</sup>: es más elevada en caso de nacimiento por vía vaginal, de hipoxia o de estrés perinatal<sup>61-64</sup> y podría participar en el control de la hemodinámica fetal al nacimiento<sup>65</sup>. Las concentraciones de vasopresina disminuyen durante las primeras veinticuatro horas de vida en los neonatos a término y prematuros y se mantienen en valores ulteriores inferiores o iguales a 4 pg/ml.<sup>61-66</sup>

Los factores que participan en la limitación del poder máximo de concentración urinaria son:

1. Una disminución de la formación de AMP cíclico del túbulo colector en respuesta a la hormona antidiurética<sup>67</sup>.

2. La interferencia probable de prostaglandinas E<sub>2</sub> con las acciones de la vasopresina a nivel del túbulo colector<sup>68</sup>.

3. Un bajo gradiente corticomedular<sup>69</sup>.

Los factores que provocan una limitación del gradiente corticomedular de la urea y del sodio en el neonato son:

1. Asas de Henle cortas.

2. Inmadurez de la bomba de NaCl del asa ascendente de Henle.

3. Una baja excreción urinaria de urea.

4. Un flujo sanguíneo relativamente elevado en la médula del riñón del neonato.

Aunque el poder de dilución urinaria del neonato prematuro sea análogo al del adulto y le permita disminuir las osmolalidades urinarias a 40 mOsm/kg. H<sub>2</sub>O, el bajo FG impide la excreción rápida de una sobrecarga hídrica<sup>70</sup>.

La secreción de vasopresina está estimulada en numerosas condiciones patológicas en el prematuro. Cuando hay dificultades respiratorias que requieren una ventilación asistida con presión positiva continua, la osmolalidad urinaria es elevada<sup>66, 71</sup>, cercana a la osmolalidad urinaria máxima, y se correlaciona con la excreción urinaria de AVP<sup>72</sup> y con la AVP plasmática<sup>66</sup>. En caso de ventilación asistida la osmolalidad urinaria aumenta por las elevadas CPAP y puede llegar a valores de 600 mOsm/kg. H<sub>2</sub>O para CPAP de 8 cm. H<sub>2</sub>O<sup>73</sup>.

Se han descrito síndromes clínicos de SIHAD en todas estas situaciones<sup>66, 73, 74</sup>. Las situaciones de hipoxia-isquemia cerebral<sup>75</sup>, neumotórax<sup>72</sup>, hemorragias intracraneales, ventilación asistida, hemorragias<sup>54</sup>, se acompañan de una secreción aumentada de HAD. Sin embargo, en las situaciones de asfixia severa, el PCM del prematuro disminuye<sup>56</sup>.

## Hiponatremias e hipernatremias del prematuro

### Hiponatremias

En ausencia de aporte suplementario de sodio, los prematuros logran un balance positivo solamente al final de la segunda semana de vida y su natremia media es de 130,8 ± 1,44 mmol/l. al final de la cuarta semana de vida. La secreción de hormona antidiurética es entonces paradójicamente elevada, probablemente en respuesta a una contracción de volumen extracelular<sup>76</sup>.

Una hiponatremia precoz puede observarse en los prematuros cuya madre recibió un exceso de aporte líquido hipotónico, puesto que el traspaso trasplacentario del agua es más rápido que el del sodio, en particular cuando la EG es baja<sup>77</sup>. Una hiponatremia materna inducida por los diuréticos y/o restricción sódica es también causa de hiponatremias que aparecen en el transcurso de la primera semana de vida en el prematuro se deben habitualmente a una secreción inapropiada de hormona antidiurética. Estas hiponatremias pueden favorecer la aparición de neumotórax en los niños prematuros que presentan una enfermedad de membranas hialinas<sup>79</sup>.

Los requerimientos hídricos y sódicos necesarios en los niños de muy bajo peso al nacimiento no se han establecido definitivamente<sup>80</sup>. La instauración de protocolos dando sistemáticamente grandes volúmenes hídricos (185 ml/kg/día y más) han podido favorecer o agravar síndromes de insuficiencia respiratoria; persistencia del canal arterial, insuficiencia cardíaca, displasias broncopulmonares, enterocolitis necrotizantes y hemorragias intracraneales. Si bien es cierto que un aporte de 3mmol/kg/día de sodio en neonatos de menos de 1.500 g. reduce la frecuencia de hiponatremia<sup>40</sup>, esos aportes pueden ser insuficientes, en particular para los prematuros de EG inferior a treinta semanas<sup>30, 31</sup>. Se han preconizado aportes superiores de alrededor de 4 a 5 mmol/kg/día<sup>81</sup>. En realidad, una definición rígida de los requerimientos hidrosódicos del prematuro parece inadecuada.

En un excelente estudio sobre 88 niños prematuros, de los cuales 20 pesaban entre 750 y 995 g., Lorenz y cols.<sup>82</sup> propusieron un protocolo de adaptación pluricotidiano de aportes hídricos y aportes sódicos. La adaptación de los aportes trataba de evitar grandes pérdidas de peso, mantener la natremia por encima de 135 mmol/l., evitar el estrés renal manteniendo una diuresis superior o igual a 1 mg/kg/h. y una densidad urinaria inferior a 1.010. Independientemente de que la pérdida de peso obtenida fuera entre 8 y 10 % y entre 13 y 15 %, la evolución de los dos grupos fue estrictamente comparable. Mientras que los aportes sódicos variaron entre 1 y 3 mmol/kg/día en los cinco primeros días de vida,

según el grupo estudiado, las natremias medias quedaron superiores a 135 mmol/l. Aunque no se estudió la excreción urinaria de sodio, estos resultados, confrontados a los de otros autores<sup>31</sup>, sugieren que un gran aporte hídrico podría mantener una expansión de volumen extracelular y favorecer las pérdidas sódicas urinarias por reducción de la reabsorción tubular proximal del sodio.

Algunos medicamentos modifican la excreción urinaria de sodio en el prematuro. La dopamina, a dosis de 0,5 a 4  $\mu$ /kg/min., aumenta la diuresis y la natriuresis en el prematuro enfermo<sup>83</sup>.

La indometacina reduce la excreción fraccional de sodio, el aclaramiento de sodio y el aclaramiento de agua libre. Las hiponatremias leves o severas<sup>84</sup> observadas en este caso se deben a un fenómeno de dilución, puesto que la reducción del aclaramiento de agua libre es superior a la reducción del aclaramiento de sodio.

La excreción fraccional de sodio aumenta en un promedio del 67 % por la teofilina<sup>85</sup>. En el conejo neonato el efecto natriurético es menor con la cafeína que con la teofilina<sup>86</sup>. La furosemida (1 mg/kg.) aumenta la excreción renal de agua y de sodio en 28 ml/kg. y en 3,5 mmol/kg., respectivamente, en los neonatos de bajo peso al nacimiento<sup>87</sup>.

### Hipernatremia

Las hipernatremias se observan en los casos de deshidratación por aumento de pérdidas insensibles cutáneas y pulmonares. Estas pérdidas llegan a un promedio de 2,6 ml/kg/h. en los prematuros de veintiséis a veintisiete semanas de EG<sup>88</sup>. El aumento de pérdidas insensibles favorecidas por las incubadoras descubiertas a calor radiante y la fototerapia puede llevar a estados de deshidratación hipernatré-

mica severa. La determinación pluricotidiana del peso corporal y de la densidad urinaria permiten la detección precoz de un estado de deshidratación. También se han descrito hipernatremias cuando se produce sobrecarga de sodio (bicarbonato sódico) o tras exanguinotransfusión en niños de muy bajo peso al nacimiento.

### EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

El riñón interviene en la regulación del equilibrio acidobásico por la secreción de protones y la reabsorción de bicarbonato a nivel del túbulo proximal y por la secreción de protones a nivel de los túbulos distal y colector. Los protones secretados se eliminan en forma de amonio, fosfato ácido (acidez titulable) y de iones de hidrógeno libre.

La secreción de protones aumenta cuando hay hipercapnia, contracción del volumen extracelular o déficit en potasio. El pH urinario se determina por los iones  $H^+$  libres; la dilución de esos iones cuando hay poliuria produce elevación del pH urinario. La orina contiene generalmente cantidades ínfimas de bicarbonato cuando el pH urinario es inferior a 6,2. El umbral de excreción urinaria de bicarbonato corresponde a una concentración plasmática de bicarbonato de 24-26 mmol/l. en el adulto y de 20-22 mmol/l. en el neonato a término (Fig. 3). El umbral renal de bicarbonato es más bajo en el neonato prematuro y evoluciona de un valor promedio de 18,5 mmol/l. al nacer, a 20 mmol/l. a la edad postnatal de tres a cuatro semanas<sup>89, 90</sup>. Estos valores promedios se acompañan de una gran dispersión interindividual y el límite inferior del umbral fisiológico en el prematuro parece situarse en 14 mmol/l.<sup>89, 91</sup>

Es posible que la expansión relativa del volumen extracelular del neonato (superior en el prematuro comparado con el neonato a término) y la heterogeneidad de las nefronas, explique la disminución del umbral de excreción del bicarbonato<sup>92, 93</sup>.

Cuando se administra una carga de cloruro de amonio (2,8 mEq/kg.) en prematuros, la excreción ácida neta [(amonio + ácido titulable) - bicarbonato excretado] se duplica, en relación a su valor antes de la carga, y pasa de  $33 \pm 5 \mu$ Eq/min. por  $1,73 m^2$  a la semana de vida, a valores de  $52 \pm 6 \mu$ Eq/min. por  $1,73 m^2$  a las tres semanas<sup>90</sup>. Esta excreción ácida neta puede llegar a valores de  $79 \pm 4 \mu$ Eq/min. por  $1,73 m^2$  en prematuros de edad postnatal de cuatro a seis semanas<sup>94</sup>, lo que corresponde a valores hallados en niños a término entre la primera y la tercera semana de vida. Posteriormente, los valores medios del niño son de  $119 \mu$ Eq/min. (68-168) por  $1,73 m^2$ <sup>95</sup>. La respuesta renal a la carga ácida aumenta, pues, a la vez con la EG y la edad postnatal, y esa baja respuesta puede corresponder a la inmadurez de los

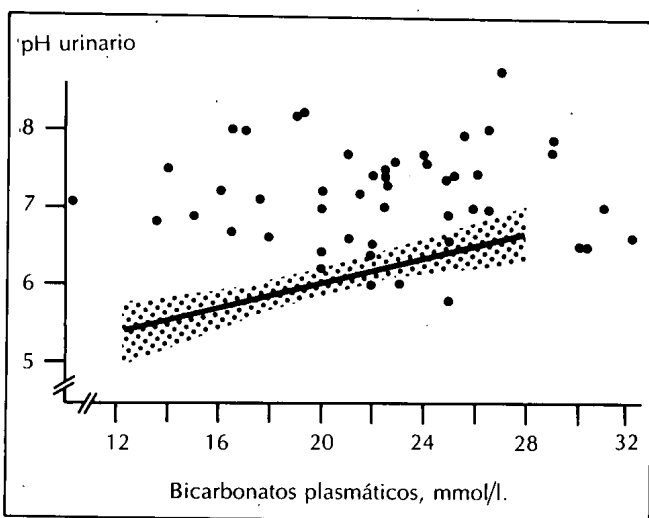


Fig. 3.—Relación entre el pH urinario y los bicarbonatos plasmáticos en recién nacidos sanos (línea de regresión) y en recién nacidos con insuficiencia respiratoria (según Ref. 96).

mecanismos secretores de iones hidrógeno o a una relativa insensibilidad del túbulo distal a la aldosterona.

Finalmente la excreción ácida es insuficiente en el prematuro, pero se corrige en tres semanas. Sin embargo, en situación de dificultad respiratoria severa, el umbral renal de bicarbonato es más bajo<sup>96</sup> y una presión ventilatoria continua positiva superior o igual a 6 reduce la excreción neta<sup>97</sup>. Aportes proteínicos superiores o iguales a 4 g/kg/día favorecen la aparición de una acidosis metabólica<sup>90, 98</sup>, aunque un gran aporte proteico aumenta la excreción de acidez titulable<sup>94</sup>.

### HOMEOSTASIS FOSFOCALCICA

Las actividades de la hormona paratiroidea (PTH) y de la 25-hidroxivitamina-D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hidroxilasa renal son normales en el prematuro<sup>99</sup>. La regulación renal de la excreción cálcica es funcional, como lo demuestra la elevación de la excreción urinaria de AMP cíclico en las hipocalcémias neonatales<sup>100</sup>, mientras que la reabsorción tubular de fósforo es normal, pero la respuesta renal a la PTH es limitada durante las cuarenta y ocho primeras horas de vida<sup>101</sup>.

En los prematuros recibiendo leche de madre no suplementada con fósforo se observa hipercalcúria. Puede entonces llegar a valores de  $0,4 \pm 0,2$  mmol/kg/día y se acompaña de una fosfaturia casi nula<sup>102-104</sup>, traduciendo así una respuesta renal a la depleción fosforada, comparable a la del adulto. Además, las excreciones urinarias de calcio, fósforo, sodio y magnesio se correlacionan con los aportes sódicos en el prematuro hipocalcémico<sup>99</sup>. Grandes aportes sódicos podrían favorecer o agravar una hipocalcemia precoz, cuyo mecanismo inicial sería debido a un déficit cálcico.

### GLUCOSA

El balance glomerulotubular de la glucosa está presente a partir de la 25.ª semana de EG. La glucosuria semicuantitativa aparece ante una glucemia media de  $8,44 \pm 0,44$  mmol/l. en prematuros de  $29 \pm 0,6$  semanas de EG<sup>38</sup>. Un umbral renal de glucosa inferior a 5 mmol/l. se observó en el 13,3 % de los prematuros estudiados por Arant<sup>21</sup>. Esta glucosuria no se acompaña de un aumento de la FG.

### ACIDO URICO

En el período neonatal se observa una hiperuricemia y una hiperuricemia transitorias. La excreción fraccional de ácido úrico y la uricosuria se correla-

ción inversamente con la EG y llegan, respectivamente, a valores medios de  $61,2 \pm 12,1$  % y  $28,6 \pm 11,9$   $\mu$ mol/dl. de FG en prematuros de veintinueve a treinta y tres semanas de EG,  $38,2 \pm 13,6$  % y  $10,6 \pm 5$   $\mu$ mol/dl. de FG en neonatos de treinta y ocho a cuarenta semanas de EG. Las concentraciones séricas en estos dos grupos de niños son de  $45,8 \pm 16,06$  y  $30,9 \pm 0,52$   $\mu$ mol/l.<sup>105</sup>. La uricemia aumenta en caso de asfisia perinatal, de hipoxia o de dificultad respiratoria<sup>106, 107</sup>. En neonatos enfermos e hiperuricémicos se han descrito insuficiencias renales agudas con infartos renales de ácido úrico<sup>107, 108</sup>.

Sin embargo, la excreción de orinas diluidas y el pH urinario frecuentemente alcalino en los prematuros disminuye el riesgo de precipitación de cristales de uratos. Una hipouricemia ha sido recientemente descrita en neonatos hiponatremicos por secreción inapropiada de hormona antidiurética<sup>109</sup>.

### EXCRECION URINARIA DE LA BETA-2-MICROGLOBULINA Y DE LA N-ACETIL-D-GLUCOSAMINIDASA.

La beta-2-microglobulina ( $\beta$ 2-m) es una proteína de bajo peso molecular, filtrada por el glomérulo y reabsorbida casi totalmente por el túbulo proximal. La excreción urinaria de  $\beta$ 2-m puede variar con la edad gestacional y el estado clínico de los neonatos<sup>110-112</sup>; la actividad de la  $\beta$ 2-m disminuye rápidamente cuando el pH urinario es inferior a 6<sup>113</sup>.

La N-acetil-D-glucosaminidasa (NAG) es una enzima lisosomal del túbulo proximal y su isoenzima NAG-B está ligada a la fracción estable del lisosoma. La excreción urinaria de NAG y NAG-B es más elevada en los prematuros que en los niños a término<sup>114</sup> y aumenta con la edad postnatal<sup>115</sup>. La administración de la gentamicina a dosis adaptadas a los picos (4 a 8 mg/l.) y a tasas residuales (1 a 2 mg/l.) aumenta la excreción urinaria de  $\beta$ 2-m, NAG y NAG B en el neonato. Ello indica un efecto de este aminósido sobre el túbulo proximal, observado independientemente de cualquier elevación de la creatinina sérica.

#### Agradecimiento

Agradecemos a la señora Regina Mustieles su ayuda en la preparación de este manuscrito.

### Bibliografía

1. Kitchen W, Ford G, Orgill A y cols: Outcome in infants with birth weight 500 to 999 gm: a regional study of 1979 and 1980 births. *J Pediatr* 104:921-7, 1984.

2. Yu VYH y Hollingsworth E: Improving prognosis for infants weighing 1 000 g. or less at birth. *Arch Dis Child* 55:422-6, 1979.
3. Guignard JP: Renal function in the newborn infant. *Pediatr Clin North Am* 29:777-90, 1982.
4. Guignard JP y John E: Renal function in the tiny, premature infant. *Clin Perinatol* 13:377-401, 1986.
5. Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH y cols: Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics* 67:607-13, 1981.
6. Rudolph AM, Heymann MA, Teramo KAW y cols: Studies on the circulation of the preivable human fetus. *Pediatr Res* 5:452-65, 1971.
7. Guignard JP, Burgener F y Calame A: Persistent anuria in a neonate: a side-effect of captopril? *J Pediatr Nephrol* 2:133, 1981.
8. Rothberg AD y Lorenz A: Can captopril cause fetal and neonatal renal failure? *Pediatr Pharmacol* 4:189, 1984.
9. Coulthard MG, Ruddock V: Validation on inulin as a marker for glomerular filtration in preterm babies. *Kidney Int* 23:407-9, 1983.
10. Guignard JP: Neonatal nephrology. In: *Pediatric Nephrology*, 2nd ed, M Holliday, M Barrat y R Vernier, eds. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987. Chapter 56, pp. 921-44.
11. Fawer CL, Torrado A y Guignard JP: Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv Paediatr Acta* 34:11-21, 1979.
12. Guignard JP, Torrado A, Da Cunha O y Gautier E: Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J Pediatr* 87:268-72, 1975.
13. Leake RD, Trygstad C y Oh W: Inulin clearance in the newborn infant: relationship to gestational and postnatal age. *Pediatr Res* 10:759-62, 1976.
14. Svenningsen NW: Single injection polyfructosan clearance in normal and asphyxiated neonates. *Acta Paediatr Scand* 64:87-95, 1975.
15. Grunskin ASB, Edelmann CM e Yvan S: Maturation changes in renal blood flow in piglets. *Pediatr Res* 4:7, 1976.
16. Fawer CL, Torrado A y Guignard JP: Single injection clearance in the neonate. *Biol Neonate* 35:321-4, 1979.
17. Coulthard MC: Comparison of methods of measuring renal function in preterm babies using inulin. *J Pediatr* 102:923-30, 1983.
18. Guignard JP, Torrado A y Gautier E: Assessment of renal function without urine collection. *Arch Dis Child* 52:424, 1977.
19. Siegel SR y Oh W: Renal function as a marker of human fetal maturation. *Acta Paediatr Scand* 65:481-5, 1976.
20. Ross B, Cowett RM y Oh W: Renal functions of low birth weight infants during the first two months of life. *Pediatr Res* 11:1162-4, 1977.
21. Arant BS: Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 92:705-12, 1978.
22. Stonestreet BS, Bell EF y Oh W: Validity of endogenous creatinine clearance in low birthweight infants. *Pediatr Res* 13:1012-4, 1979.
23. Duarte-Silva M y Guignard JP: Creatinine transport by the maturing rabbit kidney. *Kidney Int* 28:595, 1985.
24. Alinei P y Guignard JP: Estimation of glomerular filtration rate in infants. *J Pediatr* 106:345-6, 1985.
25. Rudd PT, Hughes A, Placzek MM y Hodes DT: Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 58:212-5, 1983.
26. Feldman H y Guignard JP: Plasma creatinine in the first month of life. *Arch Dis Child* 57:123-6, 1982.
27. Stonestreet BS y Oh W: Plasma creatinine levels in low-birth-weight infants during the first three months of life. *Pediatrics* 61:788-9, 1978.
28. Ziegler E, O'Donnel AM, Nelson SE y cols: Body composition of the reference fetus. *Growth* 40:329-41, 1976.
29. Leake RD, Zakauddin S, Trygstad CW y cols: The effects of large volume intravenous fluid infusion on neonatal renal function. *J Pediatr* 89:968-72, 1976.
30. Stonestreet BS, Bell EF, Warburton D y Oh W: Renal response in low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 137:215-9, 1983.
31. Engelke SC, Shah BL, Vasan U y Raye JR: Sodium balance in very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 93:837-41, 1978.
32. Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C y Stimmler L: Sodium homeostasis in term and preterm neonates. II. Gastrointestinal aspects. *Arch Dis Child* 58:343-5, 1983.
33. Behrendt H y Green M: Nature of the sweating deficit of prematurely born neonates. *N Engl J Med* 286:1376-9, 1972.
34. Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C y Stimmler L: Sodium homeostasis in term and preterm neonates. I. Renal aspects. *Arch Dis Child* 58:335-42, 1983.
35. Sulyok E, Varga F, Györy E y cols: Postnatal development of renal sodium handling in premature infants. *J Pediatrics* 95:787-92, 1979.
36. Sulyok E, Varga F, Györy E y cols: On the mechanism of renal sodium handling in newborn infants. *Biol Neonate* 37:75-9, 1980.
37. Day GM, Radde JC, Balfe JW y Chance GW: Electrolyte abnormalities in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 10:522-6, 1976.
38. Stonestreet BS, Rubin L, Pollak A y cols: Renal functions of low birth weight infants with hyperglycemia and glucosuria produced by glucose infusions. *Pediatrics* 66:561-7, 1980.
39. Hirsch N, Kenny JD, Corbet AJS y Rudolph AJ: Metabolic aspects of hyaline membrane disease. *Clin Res* 25:81A, 1977.
40. Roy RN, Chance GW, Radde IC y cols: Late hyponatremia in verylow birthweight infants (< 1.3 kilograms). *Pediatr Res* 10:526-31, 1976.
41. Aperia A, Broberger O, Thodenius K y cols.: Renal control of sodium and fluid balance in newborn infants during intravenous maintenance therapy. *Acta Paediatr Scand* 64:725-31, 1975.
42. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R y Castillo G: Renal handling of sodium in premature and full-term neonates: a study using clearance methods during water diuresis. *Pediatr Res* 17:1013-6, 1983.
43. Broughton-Pipkin K, Kirkpatrick SML, Lumbers Er y Mott JC: Renin and angiotensin-like levels in foetal, new-born and adult shepp. *J Physiol* 241:575-88, 1974.
44. Sulyok E, Varga F, Nemeth M y cols: Furosemide-induced alterations in the electrolyte status, the function of renin-angiotensin-aldosterone system, and the urinary excretion of prostaglandins in newborn infants. *Pediatr Res* 14:765-8, 1980.
45. Sulyok E, Németh M, Tenyi I y cols: Relationship between maturity, electrolyte balance and the function of the renin-angiotensin-aldosterone system in newborn infants. *Biol Neonate* 35:60-5, 1979.
46. Brouhard BH, Aplin CE, Cunningham RJ y Lagrone L: Immunoreactive urinary prostaglandins A and E neonates, children and adults. *Prostaglandins* 15:881-7, 1978.
47. Sulyok E, Ertl T, Csaba IF y Varga F: Postnatal changes in urinary prostaglandin E excretion in premature infants. *Biol Neonate* 37:192-6, 1980.
48. Ertl T, Sulyok E, Varga L y Csaba IF: Postnatal development of plasma prolactin level in premature infants with and without NaCl supplementation. *Biol Neonat* 44:219-23, 1983.
49. Burstyn PG, Horrobin DF y Manku MS: Saluretic action of aldosterone in the presence of increased salt intake and restoration of normal action by prolactin or by oxytocin. *J Endocrinol* 55:369-76, 1972.
50. Coulter DM: Prolactin: a hormonal regulator of the neonatal tissue water reservoir. *Pediatr Res* 17:665-8, 1983.
51. Sulyok F, Ertl T, Varga L y cols: The effect of metocloprami-



- de administration on electrolyte status and activity of renin-angiotensin-aldosterone system in premature infants. *Pediatr Res* 19:912-5, 1985.
52. Douglas-Jones M, Gresham EL y Battaglia FC: Urinary flow rates and urea excretion rates in newborn infants. *Biol Neonate* 21:321-9, 1972.
  53. Sujov P, Kellerman L, Zeltzer M y Hochberg Z: Plasma and urine osmolality in full-term and pre-term infants. *Acta Paediatr Scand* 73:722-6, 1984.
  54. Rees L, Brook CGD, Shaw JCL y Forsling ML: Hyponatraemia in the first week of life in preterm infants. *Arch Dis Child* 59:414-22, 1984.
  55. Gouyon JB, Boueva A y Guignard JP: Relationship between urine and plasma osmolality in newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 75:324-5, 1986.
  56. Svenningsen NW y Aronson AS: Postnatal development of renal concentration capacity as estimated by DDAVP-test in normal and asphyxiated neonates. *Biol Neonate* 25:230-41, 1974.
  57. Strauss J: Urinary concentration in newborn premature infants. *Arch Dis Child* 100:635, 1960.
  58. Demeocq F, Gaulme J, Palcoux JB y cols: Diabète insipide d'origine centrale révélé à la période néo-natale. *Pédiatrie* 8:807-11, 1979.
  59. Yu VYH y Werther GA: Treatment of neonatal diabetes insipidus with desmopressin (DDAVP). *Aust Paediatr J* 16:284-6, 1980.
  60. Leake RD, Weitzman RE, Effros RM y cols: Maternal fetal osmolar homeostasis: fetal posterior pituitary autonomy. *Pediatr Res* 13:841-4, 1979.
  61. Rees L, Forsling ML y Brook CGD: Vasopressin concentrations in the neonatal period. *Clin Endocrinol* 12:357-62, 1980.
  62. Pohjavuori M: Obstetric determinants of plasma vasopressin concentrations and renin activity at birth. *J Pediatr* 103:966-8, 1983.
  63. Devane GW y Porter JC: An apparent stress-induced release of arginine vasopressin by human neonates. *J Clin Endocrinol Metab* 51:1412-6, 1980.
  64. Czernichow P y Pattin AM: La vasopressine chez le nouveau-né: taux plasmatiques dans le sang du cordon et chez la mère. *Ann Endocrinol* 39:225-6, 1978.
  65. Pohjavuori M y Fyhrquist F: Hemodynamic significance of vasopressin in the newborn infant. *J Pediatr* 97:462-5, 1980.
  66. Pomarède R, Moriette G, Czernichow P y Relier JP: Etude de la vasopressine plasmatique chez les enfants prématurés soumis à la ventilation artificielle. *Arch Fr Pediatr* 35 Suppl: 75-83, 1978.
  67. Schlondorff D, Weber H, Trizna W y Fine LG: Vasopressin responsiveness of renal adenylate cyclase in newborn rats and rabbits. *Am J Physiol* 234:F16-21, 1978.
  68. Joppich R, Scherer B y Weber PC: Renal prostaglandins: relationship to the development of blood pressure and concentrating capacity in pre-term and full term healthy infants. *Eur J Pediatr* 132:253-9, 1979.
  69. Stanier MW: Development of intra-renal solute gradients in foetal and post-natal life. *Pflüfers Arch* 336:263-70, 1972.
  70. McCance RA y Widdowson EM: The influence of events during the last few days in utero on tissue destruction and renal function in the first two days of independent life. *Arch Dis Child* 29:495-501, 1954.
  71. Guignard JP, Torrado A, Maoquni M y Gautier E: Renal function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 88:845-59, 1976.
  72. Stern P, Larochelle FT y Little GA: Vasopressin and pneumothorax in the neonate. *Pediatrics* 68:499-503, 1981.
  73. Svenningsen NW, Andersson B y Lindroth M: Diuresis and urine concentration during CPAP in newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 73:727-32, 1984.
  74. Paxson CL, Stoerner JW, Denson SE y cols: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in neonates with pneumothorax or atelectasis. *J Pediatr* 91:459-83, 1977.
  75. Kaplan SL y Feigin RD: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone complicating neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 92:431-3, 1978.
  76. Sulyok E, Kovacs L, Lichardus B y cols: Late hyponatremia in premature infants: role of aldosterone and arginine vasopressin. *J Pediatr* 106:990-4, 1985.
  77. Rojas J, Mohan P y Davidson KK: Increased extracellular water volume associated with hyponatremia at birth in premature infants. *J Pediatr* 105:158-61, 1984.
  78. Gouyon JB y Alison M: Hyponatrémie néonatale secondaire à une hyponatrémie maternelle. *Concours Med* 28:3137-9, 1983.
  79. Mohan P, Rojas J, Davidson KK y cols: Pulmonary air leak associated with neonatal hyponatremia in premature infants. *J Pediatr* 105:153-7, 1984.
  80. Arant BS: Fluid therapy in the neonate — concepts in transition. *J Pediatr* 101:387-9, 1982.
  81. Al-Dahhan J, Haycock GB, Nichol B y cols: Sodium homeostasis in term and preterm neonates. III Effect of salt supplementation. *Arch Dis Child* 59:945-50, 1984.
  82. Lorenz JM, Kleinmann LI, Kotagal UR y Reller MD: Water balance in very low-birth-weight infants: relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 101:423-32, 1982.
  83. Tulassay T, Seri I, Mackay T y cols: Effects of dopamine on renal functions in premature neonates with respiratory distress syndrome. *Int J Pediatr Nephrol* 4:19-23, 1983.
  84. Hammerman C, Zaia W y Wu HH: Severe hyponatremia with indomethacin — a more serious toxicity than previously realized? *Dev Pharmacol Ther* 8:260-7, 1985.
  85. Harkavy KL, Scanlon JW y José P: The effects of theophylline on renal function in the premature newborn. *Biol Neonat* 35:126-30, 1979.
  86. Gouyon JB, Duarte-Silva M y Guignard JP: Renal effects of aminophylline and caffeine in newborn rabbits. *Kidney Int* 30:453-4, 1986.
  87. Ross BS, Pollak A y Oh W: The pharmacologic effects of furosemide therapy in the low-birth-weight infant. *J Pediatr* 92:149-52, 1978.
  88. Rees L, Shaw JCL, Brook CGD y Forsling ML: Hyponatraemia in the first week of life in preterm infants. Part II Sodium and water balance. *Arch Dis Child* 59:423-9, 1984.
  89. Haycock GB, Schwartz GJ, Edelmann CM Jr y Spitzer A: The late metabolic acidosis (LMA) of low birth weight (LBW) infants: fact or fiction? *Pediatr Res* 10:410 (abstract), 1976.
  90. Kerpel-Fronius E, Heim T y Sulyok E: The development of the renal acidifying processes and their relation to acidosis in low-birth-weight infants. *Biol Neonat* 15:156-68, 1970.
  91. Sulyok E y Heim T: Assessment of maximal urinary acidification in premature infants. *Biol Neonate* 19:200-10, 1971.
  92. Robillard JE, Sessions C, Burmeister L y Smith FG Jr: Influence of fetal extracellular volume contraction on renal reabsorption of bicarbonate in fetal lambs. *Pediatr Res* 11:649-55, 1977.
  93. Moore E, Fine B, Satrasook S y cols: Renal reabsorption of bicarbonate in puppies: effect of extracellular volume contraction on the renal threshold for bicarbonate. *Pediatr Res* 6:859-67, 1972.
  94. Svenningsen NW y Lindquist B: Postnatal development of renal hydrogen ion excretion capacity in relation to age and protein intake. *Acta Paediatr Scand* 63:721-31, 1974.
  95. Edelmann CM Jr, Boichis H, Rodríguez Soriano J y Stark H: The renal response of children to acute ammonium chloride acidosis. *Pediatr Res* 1:452-60, 1967.
  96. Torrado A, Guignard JP, Prod'hom LS y Gautier E: Hypoxaemia and renal function in newborns with respiratory dis-

- tress syndrome (RDS). *Helv Paediatr Acta* 29:399-405, 1974.
97. Tulassay T, Machay T, Kiszal J y Varga J: Effects of continuous positive airway pressure on renal function in pretermes. *Biol Neonat* 43:152-7, 1983.
  98. Svenningsen NW y Lindquist B: Incidence of metabolic acidosis in term, preterm and small-for-gestational age infants in relation to dietary protein intake. *Acta Paediatr Scand* 62:1-10, 1973.
  99. Brown DR y Steranka BH: Renal cation excretion in the hypocalcemic premature human neonate. *Pediatr Res* 15:1100-4, 1981.
  100. Glorieux FH, Salle BL, Delvin EE y David L: Vitamin D metabolism in preterm infants: serum calcitriol values during the first five days of life. *J Pediatr* 99:640-3, 1981.
  101. Mallet E, Basuyau JP, Brunelle P y cols: Neonatal parathyroid secretion and renal receptor maturation in premature infants. *Biol Neonate* 33:304-8, 1978.
  102. Senterre J, Putet G, Salle B y Rigo J: Effects of vitamin D and phosphorus supplementation on calcium retention in preterm infants fed banked human milk. *J Pediatr* 103:305-7, 1983.
  103. Rowe J, Rowe D, Horak E y cols: Hypophosphatemia and hypercalciuria in small premature infants fed human milk: evidence for inadequate dietary phosphorus. *J Pediatr* 104:112-7, 1984.
  104. Karlen J, Aperia A y Zetterström R: Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *J Pediatr* 106:814-9, 1985.
  105. Stapleton FB: Renal uric acid clearance in human neonates. *J Pediatr* 103:290-4, 1983.
  106. Manzke H, Dörner K y Grünitz J: Urinary hypoxanthine, xanthine and uric acid excretion in newborn infants with perinatal complications. *Acta Paediatr Scand* 66:713-7, 1977.
  107. Manzke H, Eigster G, Harms D y cols: Uric acid infarctions in the kidney of newborn infants. *Eur J Pediatr* 126:29-35, 1977.
  108. Ahmadian Y y Lewy PR: Possible urate nephropathy of the newborn infants as a cause of transient renal insufficiency. *J Pediatr* 91:96-100, 1977.
  109. Assadi FK y John EJ: Hypouricemia in neonates with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Pediatr Res* 19:424-7, 1985.
  110. Aperia A y Broberger U: Beta-2-microglobulin, an indicator of renal tubular maturation and dysfunction in the newborn. *Acta Paediatr Scand* 68:669-76, 1979.
  111. Engle WD y Arant BS Jr: Renal handling of beta-2-microglobulin in human neonate. *Kidney Int* 24:358-63, 1983.
  112. Takieddine F, Tabbara M y Hall R y cols: Fetal renal maturation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 62:311-4, 1983.
  113. Bastable DM:  $\beta$  2-microglobulin in urine: not suitable for assessing renal tubular function. *Clin Chem* 29:996-7, 1983.
  114. Adelman RD y Zakaouddin S: Urinary enzyme activities in children and neonates receiving gentamicin therapy. *Dev Pharmacol Ther* 1:325-32, 1980.
  115. Gouyon JB, Aujard Y, Abisror A y cols: Urinary excretion of N-acetylglucosaminidase and  $\beta$  2-microglobulin as early markers of gentamicin nephrotoxicity in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 10:145-152, 1987.