



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“DESHIDRATACIÓN HIPERNATRÉMICA EN EL NEONATO Y SU  
ASOCIACIÓN CON NEFROCALCINOSIS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE NOVIEMBRE DE 2020 A JULIO  
DE 2022”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**SUBESPECIALISTA EN  
NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. DIANA SARETH GONZÁLEZ MELCHOR**



**TUTOR:  
DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

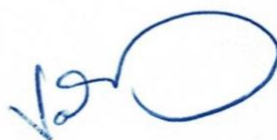
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“DESHIDRATACIÓN HIPERNATRÉMICA EN EL NEONATO Y SU ASOCIACIÓN CON NEFROCALCINOSIS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE NOVIEMBRE DE 2020 A JULIO DE 2022”**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGÍA**



**TUTOR DE TESIS  
DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI**



**DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO**

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a Dios por sostenerme día a día, amarme, enseñarme y cuidar con detalle cada aspecto de mi vida. Gracias al Instituto Nacional de Pediatría, el lugar donde los anhelos se hicieron realidad y el aprendizaje constante significó un antes y un después en el aspecto profesional y personal.

Gracias a los pacientes que me enseñaron en el inicio de la vida o en medio de la dificultad, porque sus sonrisas y valentía me infundían esperanza y motivos para continuar. Gracias a mis maestros ya que sus enseñanzas y consejos moldearon mi formación profesional la cual seguirá puliéndose detalle a detalle con las bases sólidas que me ayudaron a construir. Gracias especiales al Dr. Óscar Alberto Pérez González mi asesor metodológico por su fe, compromiso, disposición y tiempo en este proyecto, al Dr. David Monterrosas Ustaran por apoyar el estudio desde el primer momento y en conjunto con el servicio de Imagenología del INP colaborar en la realización de esta investigación, al Dr. Carlos López Candiani por su soporte desde el inicio de este sueño, por sus consejos y enseñanza plasmados de sabiduría.

Gracias a Dios por los amigos y personas que sembraron amor y confianza e infundieron aliento para culminar la carrera. Infinitas gracias a mi familia, a mi madre por su amor desde el inicio de mi vida, por su apoyo en todos los años de mi crecimiento profesional y personal, quien junto con mis hermanas siempre me impulsa a continuar, concluir y seguir haciendo realidad cada anhelo. A mi padre por estar presente, por sus consejos y apoyo especialmente estos dos años dentro de la subespecialidad. Gracias a Dios por todas las personas que formaron parte de esta idea logrando un engranaje perfecto que dio como resultado un trabajo realizado con esfuerzo y amor que contribuye a una pieza de investigación dentro del Instituto Nacional de Pediatría y la Universidad Nacional Autónoma de México.

## ÍNDICE

I. ANTECEDENTES .....	4
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	16
IV. JUSTIFICACIÓN .....	16
V. OBJETIVOS .....	17
VI. HIPÓTESIS .....	18
VII. MATERIAL Y MÉTODOS .....	18
VIII. IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES .....	19
IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	21
X. RESULTADOS .....	22
XI. DISCUSIÓN .....	30
XII. CONCLUSIONES .....	32
XIII. BIBLIOGRAFÍA .....	33
XIV. ANEXOS .....	38

## **I. ANTECEDENTES**

### **Deshidratación hipernatrémica**

La hipernatremia (sodio sérico 145 mEq/L) es un desequilibrio que, cuando es grave (160 mEq/L), puede causar alteraciones vasculares y neurológicas agudas, dejar secuelas graves o causar la muerte en recién nacidos <sup>1-4</sup>.

La lactancia materna inadecuada, la alimentación mixta con diluciones inadecuadas y las pérdidas gastrointestinales son las principales etiologías de la hipernatremia en los recién nacidos. La hipernatremia puede causar edema intracerebral, hemorragia y gangrena, lo que resulta en la muerte o morbilidad a largo plazo <sup>5</sup>.

Se trata de un trastorno de la concentración relativa de sodio en el espacio extracelular, y no necesariamente de la cantidad de sodio corporal total que puede estar elevada o ser normal; puede asociarse con volumen de agua corporal normal, alto o bajo. La hipovolemia puede ser secundaria a un aporte insuficiente de agua, a pérdidas incrementadas o ambas. <sup>6</sup> En la actualidad, una de las causas más frecuentes de hipernatremia es la deshidratación asociada con lactancia materna exclusiva, pero ineficaz. <sup>5-12</sup>

Las complicaciones extracerebrales de la deshidratación hipernatrémica incluyen a la insuficiencia renal aguda, elevación de enzimas hepáticas, acidosis metabólica, hipoglucemia o hiperglucemia y coagulación intravascular diseminada. <sup>13</sup>

### **Incidencia**

Oddie <sup>5</sup> en su estudio hipernatremia neonatal grave: un estudio poblacional, informa una incidencia de 7 por cada 100,000 nacidos vivos en un estudio prospectivo de vigilancia poblacional durante 13 meses utilizando la Unidad Británica de Vigilancia Pediátrica. Los casos fueron >33 semanas de gestación al nacer, alimentados con leche materna o de fórmula y <28 días de edad en el momento de la presentación.

El año 2012 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se realizó un estudio retrospectivo sobre hipernatremia en recién nacidos y factores asociados a desenlace adverso, del primero de marzo de 2001 al 28 de febrero de 2011 se incluyeron 79 casos registrando datos demográficos, clínicos, bioquímicos, terapéuticos, complicaciones y desenlace. La incidencia de pacientes con hipernatremia fue de 2.6 casos por cada 100 egresos de Neonatología durante el periodo de la investigación.<sup>14</sup>

Unal et. al. Informaron una incidencia de 4.1% en una sala de terapia intensiva neonatal en Turquía<sup>13</sup>. Peñalvier, Giner y cols.<sup>15</sup> en España indican una incidencia de 1.2 casos por 100 recién nacidos atendidos en un periodo de seis años. Pelleboer y cols.<sup>16</sup> señalan una incidencia de 20 casos por año por cada 100,000 lactantes amamantados en Holanda.

### **Fisiopatología**

El aumento en la concentración de sodio sérico implica incremento de la osmolaridad; es decir, un estado hipertónico. Por efecto de la ósmosis hay un movimiento de agua del espacio intracelular al extracelular hasta que se iguala la osmolaridad dentro y fuera de la célula; esto lleva a una pérdida del líquido intracelular.<sup>17,18</sup>

El sistema nervioso central tiene la capacidad de captar electrolitos (sodio, potasio, cloro) en forma inmediata (menos de una hora) y de sintetizar aminoácidos y solutos orgánicos osmo-protectores en forma mediata. Estos aminoácidos incluyen: glutamato, glutamina, fosfocreatina y taurina. Los solutos orgánicos (osmoles idiógenos) incluyen: mioinositol, glicerofosforilcolina y betaína. Estos osmoles idiógenos mantienen el volumen cerebral y protegen a las proteínas intracelulares durante periodos prolongados de estado hiperosmolar sérico y son una respuesta diferencial en el sistema nervioso central.<sup>17</sup>

En el transcurso de una semana el cerebro recupera 98% del agua perdida.<sup>18</sup> Si en un estado hipernatrémico (hiperosmolar) se hace una corrección rápida, la mayor parte de las células del cuerpo se rehidratarán de forma adecuada; sin

embargo, en el cerebro que ha mantenido su volumen intracelular entrará líquido, igualmente rápido, desde el espacio extracelular que llevará a la neurona a edema. En el curso de la rehidratación se han descrito convulsiones y edema cerebral;<sup>18,19</sup> la patogénesis se describió hace más de 50 años. Para el tratamiento de la hipernatremia se recomienda la corrección lenta, a una velocidad no mayor de 0.5 mEq/L/h de sodio sérico,<sup>20,21</sup> para evitar edema cerebral.

## **Tratamiento**

La mayor parte son fórmulas fijas (determinadas en mL/kg/día de agua libre o concentración fija de sodio en las soluciones). El estado osmolar será diferente conforme el neonato pierde mayor proporción de agua y se eleva la concentración de sodio y, por ende, la osmolaridad sérica.

Harding<sup>22</sup> menciona que, si no hay choque, la rehidratación puede efectuarse por vía enteral, con leche humana extraída o un sustituto. Ben-Shalom y su grupo<sup>20</sup> recurrieron a la vía enteral aproximadamente 10 horas después de iniciar la rehidratación parenteral, con una mediana de sodio sérico de 156 mEq/L. En un estudio previo en el INP acerca de factores de riesgo de desenlace adverso en neonatos con hipernatremia<sup>14</sup> se observó, entre los neonatos en quienes la corrección se efectuó por vía oral, que una concentración de sodio de 160 mEq/L correspondió al percentil 75 de los que tuvieron un desenlace adecuado y la misma cifra correspondió al percentil 25 de los que tuvieron mala evolución. Con base en esto se decidió que en todos los neonatos con sodio sérico menor de 160 mEq/L, y en quienes las condiciones del abdomen son adecuadas y no hay alguna contraindicación para la ingesta oral, ésta es la vía de corrección. Se prefiere la leche humana (fórmula de inicio en su ausencia) porque garantiza un volumen adecuado que satisface los requerimientos y recupera el déficit.

En todos los neonatos con sodio sérico de 160 mEq/L o más, o en quienes haya contraindicación para la vía oral, se hará un cálculo de soluciones parenterales. Los objetivos del tratamiento son: mantener el volumen intravascular: tratar el choque si lo hay, recuperar el líquido perdido, restablecer el equilibrio entre



compartimientos: deshidratación celular, establecer una tasa de disminución de sodio que no exceda 0.5 mEq/L/h, proteger al cerebro.

### **Nefrocalcinosis**

La nefrocalcinosis se define como el depósito de sales de calcio en el parénquima renal, incluido el epitelio tubular y el tejido renal intersticial <sup>23</sup>.

### **Incidencia**

La incidencia informada de nefrocalcinosis neonatal durante las últimas décadas ha variado del 10 al 65 por ciento. Sin embargo, series de casos posteriores en bebés prematuros que son más susceptibles a la nefrocalcinosis informan una tasa más baja pero aún significativa de 7 a 41 por ciento <sup>24-28</sup>.

### **Fisiopatología**

La nefrocalcinosis neonatal es causada por la formación y agregación de cristales de sal de calcio dentro de los túbulos renales creados por un desequilibrio que promueve los factores productores de cálculos (aumento de la excreción urinaria de calcio, oxalato, ácido úrico) sobre los factores inhibidores de cálculos (disminución de la excreción urinaria de citrato y magnesio) <sup>29-31</sup>.

### **Etiología y factores de riesgo**

Inmadurez tubular renal en bebés prematuros: los bebés prematuros tienen un mayor riesgo de nefrocalcinosis debido a la inmadurez tubular renal, que aumenta con la disminución del peso al nacer <sup>33</sup>. La nefrogénesis no se completa hasta las 34 a 36 semanas de gestación. Como resultado, en el riñón en desarrollo, continúa la proliferación de células del epitelio renal dentro del túbulo renal que se cree que son más susceptibles a la formación y agregación de cristales <sup>34</sup>. Los recién nacidos prematuros tienen una tasa de filtración glomerular marcadamente baja que da como resultado una tasa de flujo de líquido baja dentro de la luz tubular <sup>35,36</sup>. Esto mejora la formación y agregación

de cristales, particularmente en el contexto de la sobresaturación del líquido tubular, que es promovida por hipercalcemia e hipocitraturia.

Los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (peso al nacer <1500 g) también tienen una capacidad de reabsorción de bicarbonato disminuida. El aumento de la excreción de bicarbonato da como resultado un pH alcalino de la orina, lo que aumenta directamente la precipitación de fosfato de calcio.

Hipercalcemia: la hipercalcemia promueve la formación de cristales y cálculos y se observa comúnmente en bebés prematuros <sup>37-38</sup>. La hipercalcemia puede ser causada por hipercalcemia que resulta en un aumento de la carga filtrada de calcio al riñón o en pacientes con niveles normales de calcio en la sangre debido a la disminución de la reabsorción renal de calcio.

Hipercalcemia: se ha observado nefrocalcinosis neonatal como resultado de hipercalcemia e hipercalcemia en los siguientes entornos: necrosis de la grasa subcutánea, administración de suplementos de calcio, trastornos genéticos <sup>39</sup>

Normocalcemia: los dos mecanismos principales que provocan la nefrocalcinosis neonatal asociada con hipercalcemia y niveles normales de calcio en la sangre son:

- Medicamentos que alteran la absorción renal de calcio, más comúnmente diuréticos de asa.
- Trastornos genéticos con disfunción tubular renal que afectan la absorción renal de calcio.

Diuréticos de asa: la nefrocalcinosis es una complicación conocida de la terapia con diuréticos de asa en bebés prematuros debido a la hipercalcemia <sup>40</sup>. Este efecto está mediado por la inhibición de la reabsorción de cloruro de sodio en la rama ascendente gruesa y una disminución asociada en la reabsorción de calcio, ya que el transporte de calcio sigue pasivamente al de sodio. La hipercalcemia puede prolongarse en los recién nacidos debido a que típicamente hay un aclaramiento plasmático más lento del diurético. Otros medicamentos: otros

medicamentos identificados como factores de riesgo de hipercalciuria y nefrocalcinosis incluyen aminoglucósidos y dexametasona <sup>41</sup>.

Trastornos genéticos: los trastornos genéticos que provocan disfunción tubular renal se han asociado con hipercalciuria y nefrocalcinosis e incluyen los siguientes: Síndrome de Bartter (mutaciones genéticas de proteínas que están involucradas en la reabsorción de cloruro de sodio en la rama ascendente gruesa medular del asa de Henle).

- Acidosis tubular renal distal (tipo 1).
- Otras enfermedades genéticas asociadas con la hipercalcemia y el posterior desarrollo posterior de nefrocalcinosis más allá del período neonatal incluyen la enfermedad de Dent y el síndrome oculocerebrorrenal de Lowe <sup>42</sup>.

Hipocitraturia: el citrato es un potente inhibidor de la formación de cálculos de calcio, principalmente al combinarse con el calcio para formar un complejo no disociable pero altamente soluble. En los lactantes de muy bajo peso al nacer (peso al nacer <1500 g), la excreción urinaria baja de citrato es un hallazgo común en pacientes con nefrocalcinosis.

Aumento de la excreción de oxalato en la orina: la hiperoxaluria primaria tipo 1 es un error congénito autosómico recesivo raro del metabolismo del glioxilato, causado por una deficiencia de la enzima alanina glioxilato aminotransferasa específica del hígado. El trastorno da como resultado una sobreproducción y una excreción urinaria excesiva de oxalato, lo que puede causar nefrocalcinosis en el período neonatal.

Entre las causas de nefrocalcinosis estudiadas y descritas anteriormente, no existe la asociación con deshidratación hipernatrémica, enfermedad de alta incidencia en el periodo neonatal.

## **Presentación clínica**

La nefrocalcinosis es una condición asintomática. Se descubre como un hallazgo incidental cuando se realiza una imagen abdominal o torácica por otro motivo o cuando se realiza un cribado ecográfico renal en lactantes de riesgo.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de nefrocalcinosis se realiza por imagen. En el neonato, la ecografía renal es la modalidad que suele utilizarse para realizar el diagnóstico de nefrocalcinosis.

## **Diagnóstico de nefrocalcinosis por imagen**

A diferencia de la nefrolitiasis, la nefrocalcinosis es asintomática y la enfermedad grave puede progresar a insuficiencia renal <sup>43</sup>. El diagnóstico temprano es importante porque las intervenciones terapéuticas pueden estabilizar, retrasar o revertir la enfermedad <sup>44</sup>. Por lo tanto, la vigilancia en pacientes de alto riesgo es un componente crucial del manejo.

El diagnóstico por imágenes para la nefrocalcinosis incluye radiografías, tomografía computarizada (TC) y ultrasonografía (US). Las radiografías son insensibles debido a la delineación deficiente de la anatomía renal y la confusión por el gas intestinal. La TC ofrece resolución de contraste superior y definición de estructuras anatómicas y es el estándar de oro para nefrolitiasis. Sin embargo, la ecografía tiene ventajas para la evaluación de la nefrocalcinosis porque no requiere radiación, es portátil y relativamente económica <sup>45</sup>.

Los grados ecográficos de la nefrocalcinosis son: grado 0, sin ecogenicidad; grado 1, ecogenicidad leve alrededor de los bordes de las pirámides medulares; grado 2, ecogenicidad moderada alrededor y dentro de las pirámides; y grado 3, ecogenicidad severa de pirámides enteras.

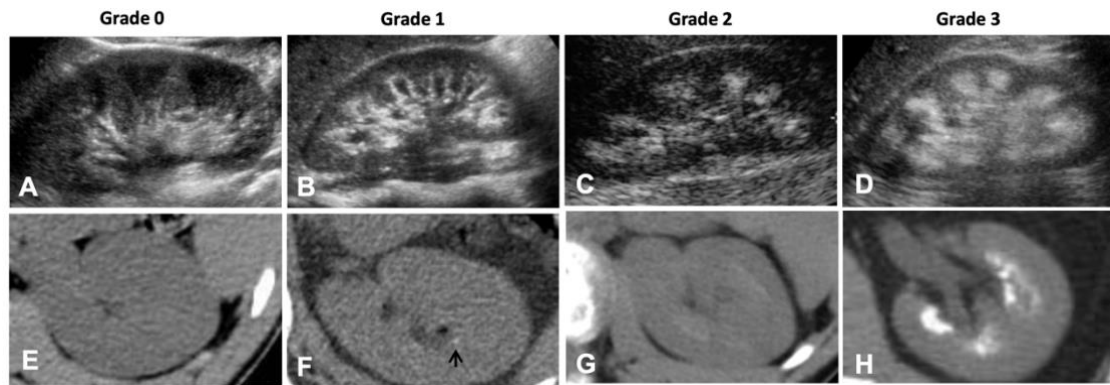


Figura 1. Imágenes representativas del sistema de clasificación de nefrocalcinosis. Los paneles A–D son imágenes correspondientes a los grados 0, 1, 2 y 3, respectivamente. Los paneles E–H son imágenes de TC correspondientes a los grados 0, 1, 2 y 3 respectivamente. La flecha en el panel F apunta a una única calcificación puntiforme en los períodos medulares típica de la nefrocalcinosis de grado 1.

## Tratamiento

El manejo inicial de la nefrocalcinosis neonatal se dirige a tratar la causa subyacente, si es posible:

Seguimiento después del alta de la UCIN: el seguimiento después del alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) implica una reevaluación continua y completa del estado renal del paciente. El momento del seguimiento se basa en la gravedad de la nefrocalcinosis, la función renal y el tratamiento. Cualquier recién nacido que esté recibiendo tratamiento médico debe ser visto dentro del mes posterior al alta. Las visitas posteriores se programan en función de los factores clínicos individuales. El seguimiento incluye:

Ultrasonografía renal seriada con imágenes anuales durante los primeros años. Las evaluaciones posteriores se basan en el progreso o la resolución de la nefrocalcinosis.

Medición de la función renal (creatinina sérica) y del cociente calcio/creatinina en orina (detectar y controlar la hipercalciuria) en cada visita ambulatoria.

## Nefrocalcinosis e hipernatremia

Un estudio en la India 2004 por Samkari Ali y cols. sobre hiperecogenicidad medular renal reversible en la deshidratación hipernatrémica neonatal; evaluaron

a 3 neonatos con pérdida de peso que varió del 18% al 40%, con evidencia de deshidratación severa y con sodio sérico por encima de 180 mEq /L. Dos de los bebés tuvieron convulsiones.

La médula renal neonatal es hipoeoica en relación con la corteza. Sin embargo, ha habido varios informes de hiperecogenicidad medular renal transitoria (HMRT) en los primeros 3 días de vida en algunos recién nacidos a término sin problemas renales aparentes. Esta variante ecográfica normal se resolvió en todos los casos dentro de una semana a 10 días. En algunos casos, esta hiperecogenicidad se asoció con una leve disfunción renal transitoria.

La aparición de hiperecogenicidad medular renal en recién nacidos a término después de los primeros 10 días de vida es extremadamente infrecuente. Cuando ocurre es en el contexto de procesos patológicos importantes como acidosis tubular renal distal, síndrome de Bartter o hiperoxaluria primaria y no desaparece en el seguimiento.

Los tres recién nacidos tenían marcada hiperecogenicidad medular renal con focos ecogénicos moteados en el punto álgido de la enfermedad, que desaparecieron con la resolución del estado hipernatrémico. Se ha descrito un aumento reversible de la ecogenicidad medular renal en algunos recién nacidos a término durante los primeros 2-3 días de vida, con o sin insuficiencia renal aguda leve transitoria, y se ha atribuido a la precipitación de proteínas de Tamm-Horsfall en los túbulos renales. En casi todos estos bebés, el aumento de la ecogenicidad se resolvió en la primera semana de vida.

La aparición de riñones marcadamente hiperecoicos con focos moteados sugestivos de depósito de cristales en el punto álgido de la enfermedad y su reversión con rehidratación y una adecuada diuresis sugiere que este hallazgo estaba relacionado con el estado hipernatrémico. El desarrollo gradual de la deshidratación hipernatrémica severa durante varios días podría haber conducido a un marcado aumento en la tonicidad de la médula ya hipertónica, dando como resultado la sobresaturación de varios iones con cristalización subsecuente. En base a los abundantes cristales de urato en dos de estos bebés

y al aumento de la proporción calcio / creatinina, es posible que estos pudieran haber sido casos de nefrouricosis o nefrocalcinosis. El estado hipernatrémico de depleción de volumen puede causar gelificación intratubular de las mucoproteínas de Tamm-Horsfall con atrapamiento de cristales de oxalato de calcio, fosfato de calcio y urato que se solubilizan nuevamente con la rehidratación. La obstrucción intratubular por cristales puede haber contribuido a la creatinina alta, visto en dos de los pacientes. A los 6 meses de edad, los tres pacientes tenían riñones normales en la ultrasonografía y función renal normal<sup>46</sup>.

En la literatura no existe evidencia suficiente que demuestre una asociación entre deshidratación hipernatrémica y nefrocalcinosis. Además del citado anteriormente, en el año 2016 Elif Ünver Korğaliet. al. en su publicación “Deshidratación hipernatrémica en lactantes a término alimentados con seno materno: evaluación retrospectiva de 159 casos” describen los factores de riesgo, complicaciones y las formas de prevención de la deshidratación hipernatrémica en lactantes a término. Estudio retrospectivo con base a expedientes de 159 lactantes a término hospitalizados por deshidratación hipernatrémica entre los años 2009 y 2014 en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de un Hospital Estatal de Turquía, en el que a 21 de 159 pacientes se les realizó ultrasonido renal de ellos, 10 pacientes tuvieron nefrocalcinosis, se observó hiperecogenicidad del parénquima renal en 3 pacientes y 8 pacientes se interpretaron dentro del rango de normalidad<sup>47</sup>.

Sevim Unal y cols. En 2008 publican “Hipernatremia asociada a la lactancia: análisis retrospectivo de 169 recién nacidos a término” cuyo objetivo fue definir la incidencia, complicaciones, morbilidad y mortalidad de la deshidratación hipernatrémica por lactancia materna inadecuada en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Estudio retrospectivo entre 2002 y 2005, para identificar neonatos a término alimentados con lactancia materna exclusiva con un nivel de sodio sérico de 150 mEq/L. La incidencia de deshidratación hipernatrémica secundaria a lactancia materna inadecuada fue del 4,1%, ocurriendo en 169 recién nacidos a término de 4136 recién nacidos hospitalizados. Las principales complicaciones fueron las siguientes: insuficiencia renal aguda, 82,8%; enzimas

hepáticas elevadas, 20,7%; coagulación intravascular diseminada, 6,5%; edema cerebral, 5,2%; hemorragia intracraneal, 3,6%; trombosis del seno cavernoso, 1,2%; y trombosis de la arteria ilíaca bilateral, 0,6%. Diez pacientes (5,9%) desarrollaron convulsiones dentro de las primeras 24 horas de la terapia de rehidratación con una disminución media de sodio de 11,9 mmol/L por día (4–19 mmol/L por día), dos pacientes (1,2%) fallecieron. Se realizó USG renal a 70 neonatos que presentaban deshidratación grave, lesión renal aguda u oliguria o anuria. El USG renal de siete neonatos mostró hiperecogenicidad parenquimatosa difusa, se determinó nefrocalcinosis en un paciente (0,6%) y no hubo anomalías en los otros 62 recién nacidos <sup>48</sup>.

### **Desenlace**

Las consecuencias de la nefrocalcinosis neonatal están determinadas por la causa subyacente. En la mayoría de los casos de nefrocalcinosis que ocurren en bebés prematuros sin un defecto genético subyacente, hay una resolución espontánea en los primeros años de vida <sup>49</sup>.

Varios estudios no han mostrado evidencia de insuficiencia renal asociada con la nefrocalcinosis. En una serie de casos, 14 niños prematuros con nefrocalcinosis tenían una función renal similar a controles emparejados normales (sexo, edad gestacional y peso al nacer) a los cinco a siete años de edad. Es de destacar que tres pacientes tenían evidencia de nefrocalcinosis persistente.

En una segunda serie de casos, no hubo diferencias en el tamaño renal, la excreción urinaria de calcio o la capacidad de concentración renal entre los supervivientes prematuros con nefrocalcinosis neonatal en comparación con los controles emparejados a los cuatro o cinco años de edad.

En contraste, otros estudios han informado una asociación entre la nefrocalcinosis neonatal y la disfunción renal a largo plazo:

En una serie de casos relativamente grande, 6 de 40 supervivientes prematuros con nefrocalcinosis neonatal tuvieron una tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 85 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> en comparación con 2 de 32 controles sin



nefrocalcinosis a una edad media de 7,5 años. Los niños con nefrocalcinosis neonatal en comparación con los controles también tenían una reabsorción tubular de fosfato y niveles de bicarbonato plasmático más bajos.

Se informaron resultados mixtos en una gran serie de casos de 63 niños con nefrocalcinosis neonatal y controles emparejados a los dos años de vida <sup>49</sup>. En esta cohorte, no hubo diferencia entre los dos grupos con respecto a los niveles de creatinina sérica y la TFG estimada, sin embargo, los niños con nefrocalcinosis neonatal tenían una longitud renal más corta (detectada por ecografía renal) para ambos riñones al año de edad y solo para el riñón derecho al los dos años de edad.

En un estudio de 60 niños que eran extremadamente prematuros, la nefrocalcinosis se identificó como un posible factor que contribuye al crecimiento y volumen deficientes del riñón <sup>50</sup>.

Aunque la nefrocalcinosis se resuelve en la mayoría de los casos, no está claro si la nefrocalcinosis provoca una lesión renal crónica significativa. Como resultado, se requiere un seguimiento continuo de los pacientes afectados para determinar el efecto renal a largo plazo de la nefrocalcinosis neonatal.

El presente estudio de investigación sienta la base para estudios posteriores donde se de seguimiento a los pacientes con diagnóstico de nefrocalcinosis significativa con base a hallazgos, programación de ultrasonidos de control, estudio de la función renal, evaluación de la resolución de nefrocalcinosis entre otros de importancia clínica e investigación que impacten en óptimo desenlace de los neonatos con deshidratación hiperatrémica.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hipernatremia puede causar alteraciones vasculares y neurológicas agudas o causar la muerte en recién nacidos. Entre las principales complicaciones se han descrito: trombosis del seno sagital superior, aórtica, mesentérica, renal, iliaca, femoral, poplítea y arteria retinal, hemorragia parenquimatosa, gangrena distal,

enterocolitis necrosante, hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha.

En la actualidad, una de las causas más frecuentes de hipernatremia es la deshidratación asociada a lactancia materna exclusiva ineficaz. López Martín <sup>32</sup>, 2018, describe la incidencia deshidratación hipernatrémica por fallo en la instauración de la lactancia materna de 0,5 por cada 1000 recién nacidos/año. Pelleboer y cols. 2009 <sup>16</sup>, señalan una incidencia de 20 casos por año por cada 100,000 lactantes con lactancia materna exclusiva en Holanda.

Con base a lo anterior la incidencia de deshidratación hipernatrémica en nuestro país es alta y con ello las complicaciones asociadas. El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de alta concentración donde se trata de manera frecuente esta patología con una incidencia de 2.6 casos por cada 100 egresos del servicio de Neonatología, aunado a las complicaciones mencionadas durante el manejo integral y multidisciplinario de los pacientes se ha encontrado como hallazgo de relevancia la presencia de nefrocalcinosis, enfermedad asintomática que puede tener progresión a insuficiencia renal.

### **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre deshidratación hipernatrémica y nefrocalcinosis en neonatos egresados del Instituto Nacional de Pediatría de noviembre de 2020 a julio de 2022?

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

En el campo de la neonatología la deshidratación hipernatrémica se observa con frecuencia, lo que ha derivado en diversas publicaciones donde se describe su fisiopatología, tratamiento, factores de riesgo, incidencia de casos, entre otros. En diversos pacientes tratados en el INP se ha encontrado nefrocalcinosis inicialmente como hallazgo incidental en el 2020 por lo que de manera dirigida se ha estudiado la presencia de esta patología en pacientes con hipernatremia con sodio sérico de 145 mEq/L a 160 mEq/L o mayor que han ameritado tratamiento vía oral o parenteral.

Existen diversos estudios y publicaciones de la asociación de esta enfermedad con diversas patologías sin embargo, no se cuenta con estudios sobre la asociación de deshidratación hipernatrémica y nefrocalcinosis a nivel nacional o internacional.

El manejo multidisciplinario del neonato con deshidratación hipernatrémica y evaluación de complicaciones como trombosis renal, se encontró como hallazgo la presencia de diversos grados de nefrocalcinosis en los pacientes que presentaron hipernatremia.

Lo anterior permite la realización de diagnósticos y tratamientos oportunos que impacta en el bienestar del paciente desde la etapa neonatal para lograr un desarrollo adecuado, la prevención de enfermedades y por ende la optimización de los recursos.

## **V. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Conocer la asociación entre deshidratación hipernatrémica y nefrocalcinosis en el servicio de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría de noviembre de 2020 a julio de 2022.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Describir las características clínicas de los neonatos con deshidratación hipernatrémica.

Identificar la asociación entre la deshidratación hipernatremica y el desarrollo de nefrocalcinosis en los neonatos atendidos en el INP de noviembre de 2020 a julio de 2022.

## **VI. HIPÓTESIS**

La deshidratación hipernatrémica severa en el neonato, se asocia con el desarrollo de nefrocalcinosis.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

Observacional, retrospectivo, transversal, analítico.

#### **Delimitación Cronológica**

Noviembre de 2020 a Julio de 2022.

#### **Delimitación Geográfica**

Unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Nacional de Pediatría.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

#### **Población objetivo**

Neonatos con diagnóstico de deshidratación hipernatrémica.

#### **Población elegible**

Neonatos atendidos en el servicio de neonatología del INP de noviembre de 2020 a julio de 2022.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión:**

Neonatos, edad entre 0 y 28 días de vida extrauterina, con diagnóstico de deshidratación hipernatrémica.

Tratados con corrección de sodio enteral o intravenosa.

Neonatos que cuenten con USG renal realizado en el INP.

## Criterios de exclusión:

Pacientes con nefrocalcinosis secundaria a enfermedad de base distinta a hipernatremia.

Pacientes con expedientes incompletos.

## VIII. IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa continua, razón	Días
<b>Sexo</b>	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Cualitativa nominal, dicotómica	Masculino Femenino
<b>Hipernatremia</b>	Aumento de la concentración sérica de sodio >145 mmol/l	Cuantitativa continua, razón	mmol/l
<b>Nefrocalcinosis</b>	Precipitación de cristales de calcio dentro del parénquima renal	Cualitativa ordinal, politómica	Grado 0,1,2,3
<b>Edad gestacional</b>	Periodo transcurrido desde el primer día de la última menstruación normal en una mujer con ciclos menstruales regulares, sin uso de anticonceptivos hormonales; con fecha de última menstruación confiable, hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. Se expresa en semanas y días completos.	Cuantitativa continua, razón	Semanas de gestación
<b>Peso</b>	Masa o cantidad de peso de un individuo.	Cuantitativa continua, razón	Peso: gramos o kilogramos
<b>Porcentaje de pérdida de peso</b>	Descenso del peso al nacimiento respecto al peso actual.	Cuantitativa continua, razón	Porcentaje
<b>Nivel de sodio sérico</b>	Medida de una cantidad con referencia a una escala determinada.	Cuantitativa continua, razón	mEq/L
<b>Nivel de creatinina sérica</b>	Medida de una cantidad con referencia a una escala determinada.	Cuantitativa continua, razón	mg/dl

### **Descripción general del estudio:**

Estudio retrospectivo de recién nacidos de noviembre de 2020 a julio de 2022 en el servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría. Se registrarán datos clínicos, bioquímicos, terapéuticos y el grado de nefrocalcinosis de los pacientes con hipernatremia igual o mayor a 145 mEq/L de sodio sérico detectados al ingreso al Instituto. Se realizó USG renal de los pacientes, las imágenes son adquiridas con USG PHILIPS Epiq 8 y transductores lineales multifrecuencia. (12-5 MHz, 12-2 MHz).

Posteriormente se determinará la asociación de nefrocalcinosis en los pacientes con hipernatremia.

### **Tipo de muestreo:**

Muestreo sistemático, no aleatorio de casos consecutivos en un periodo de tiempo determinado (noviembre de 2020 a julio de 2022).

### **Tamaño de la muestra:**

Debido a que existe poca información referente a la asociación de hipernatremia y nefrocalcinosis se utilizaron los siguientes datos para estimar el tamaño muestral: para el caso de los pacientes con deshidratación hipernatrémica, reportes como el de Ali US.<sup>67</sup> mencionan que para los casos con hipernatremia severa el 100% tuvo datos de nefrocalcinosis. Con esto utilizamos la fórmula de diferencia entre proporciones asumiendo una proporción de nefrocalcinosis en neonatos con hipernatremia severa del 90% y la proporción de nefrocalcinosis en neonatos con hipernatremia no severa del 40%. Con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, se obtuvo un resultado de 11 pacientes por grupo. En el periodo de estudio existen registrados 42 pacientes con deshidratación hipernatrémica que cuentan con USG renal.

### **Análisis estadístico:**

Se utilizará estadística descriptiva mediante razones y proporciones para las variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas se utilizará la media y

desviación estándar cuando tengan distribución normal, en caso contrario, se preferirá utilizar la mediana con sus respectivos valores mínimo y máximo. Para la estadística inferencial, utilizaremos prueba de Chi cuadrada con la finalidad de buscar la asociación entre las variables cualitativas y para las cuantitativas utilizaremos la prueba t de Student cuando presenten distribución normal, de otra forma se usará la prueba U de Mann-Whitney. Se documentarán los resultados en tablas y gráficos correspondientes.

## **IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El propósito esencial de la investigación científica es generar nuevos conocimientos, encontrar la cura o el alivio de los males que aquejan a la humanidad y promover mediante su aplicación en la tecnología, el bienestar del ser humano.

El presente estudio se realizará bajo las normas que dicta:

- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
- El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación de México (Julio de 1984).
- NOM 004-SSA-3 2012 del expediente clínico.
- El consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.

El estudio respeta las normas internacionales, nacionales e institucionales para la investigación.

El protocolo se apega a Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud que lo cataloga como de riesgo mínimo, con lo anterior y con el diseño retrospectivo no se requiere del consentimiento informado.

La información personal y los datos sensibles de los pacientes serán resguardados por los investigadores del proyecto.

## X. RESULTADOS

### Descripción del estudio

En el servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría se realizó el estudio sobre el diagnóstico de deshidratación hipernatrémica en el neonato y su asociación con nefrocalcinosis de noviembre de 2020 a julio de 2022. Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico que permitió, durante el periodo mencionado, incluir a 42 recién nacidos. Con el objetivo principal de identificar la asociación entre la deshidratación hipernatrémica y el desarrollo de nefrocalcinosis.

La descripción de las variables cualitativas se realizó por medio de proporciones con los siguientes resultados: de los 42 neonatos con diagnóstico de deshidratación hipernatrémica, 20 pacientes fueron femeninos (47.6%) y 22 pacientes masculinos (52.4%). El tratamiento para la corrección de la hipernatremia se realizó por medio de vía oral en 16 casos (38.1%) en los casos con deshidratación leve a moderada, es decir con sodio menor a 160 mEq/L, y en 26 (61.9%) por vía intravenosa, para los pacientes con sodio igual o mayor a 160 mEq/L.

**Tabla 1.** Sexo, frecuencia y porcentaje.

	Frecuencia	Porcentaje
F	20	47.6
M	22	52.4
Total	42	100.0

Las variables cuantitativas se analizaron con medias y sus respectivas desviaciones estándar en aquellas con distribución normal, o bien, la mediana con sus valores mínimo y máximo. En el estudio se analizaron las variables edad gestacional, peso al nacimiento, peso al ingreso, porcentaje de pérdida de peso, talla, nivel de sodio y creatinina séricos.

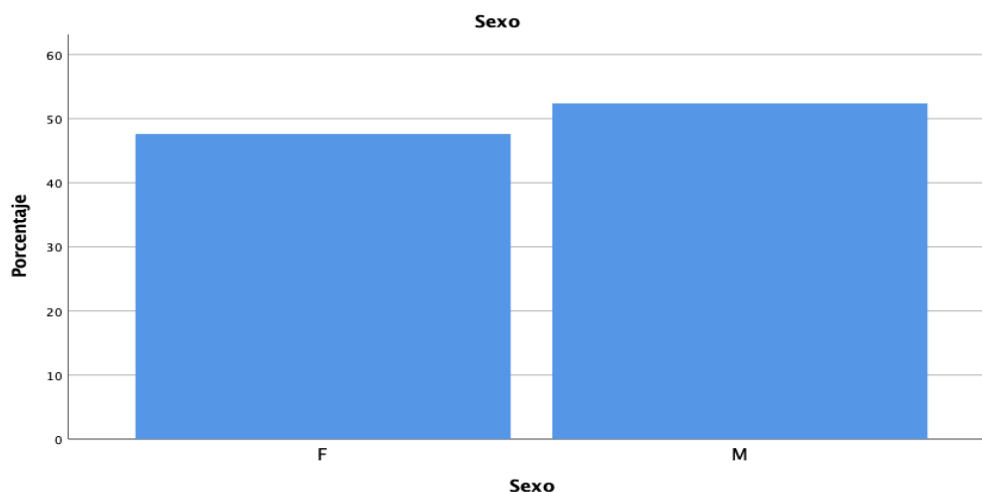


La edad gestacional mínima correspondió a 36 SDG y la máxima de 41.5 SDG, la media representó 38.8 SDG, con una DE de 1.4 semanas.

El valor mínimo de peso al nacimiento fue de 1 996 gramos y el peso máximo de 3 945 gramos, la una media de 3025 gramos con DE de 471 gramos.

Todos los pacientes que ameritaron internamiento secundario a deshidratación hipernatrémica fueron pesados en el servicio de neonatología. La media de peso al ingreso fue de 2 567 gramos con DE de 459 gramos.

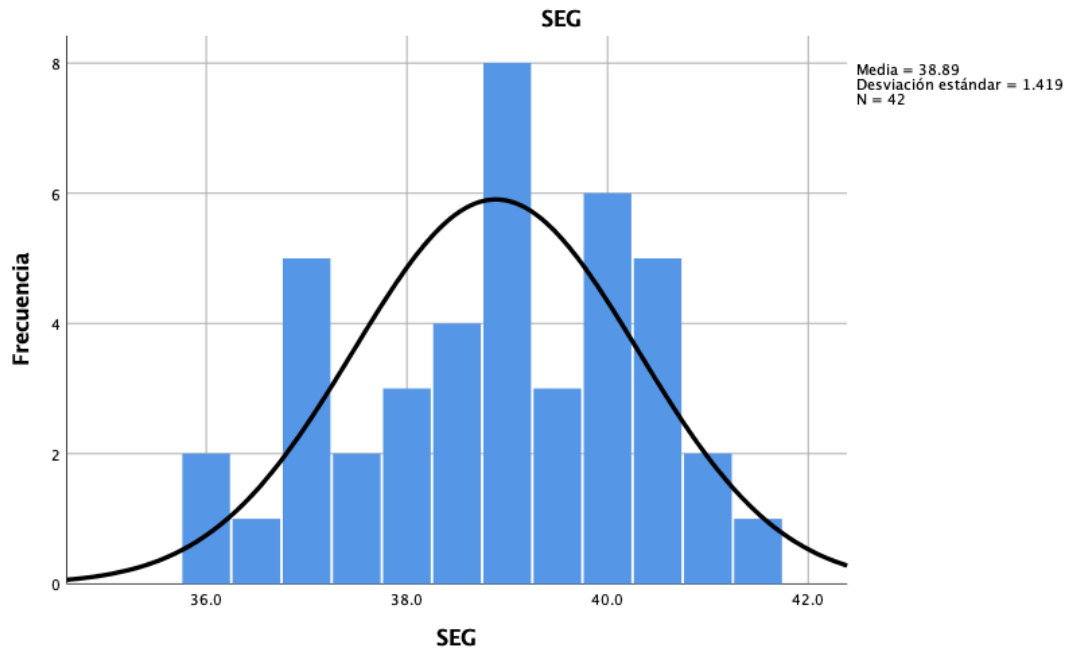
**Grafico 1.** Porcentaje de pacientes del sexo masculino o femenino.



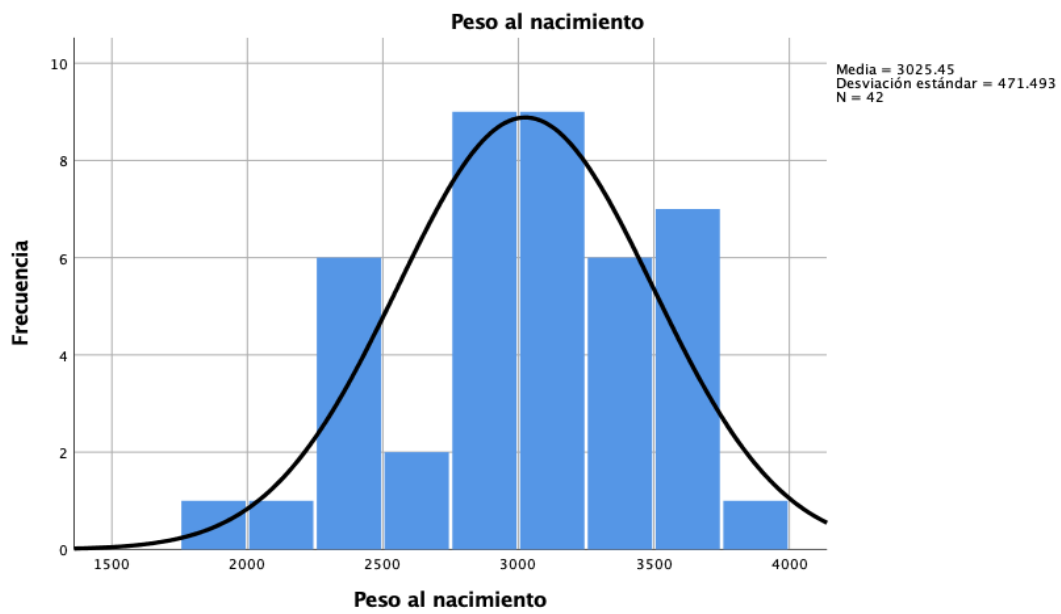
**Tabla 2.** Frecuencia y porcentaje del tipo de tratamiento empleado.

	Frecuencia	Porcentaje
IV	16	38.1
VO	26	61.9
Total	42	100.0

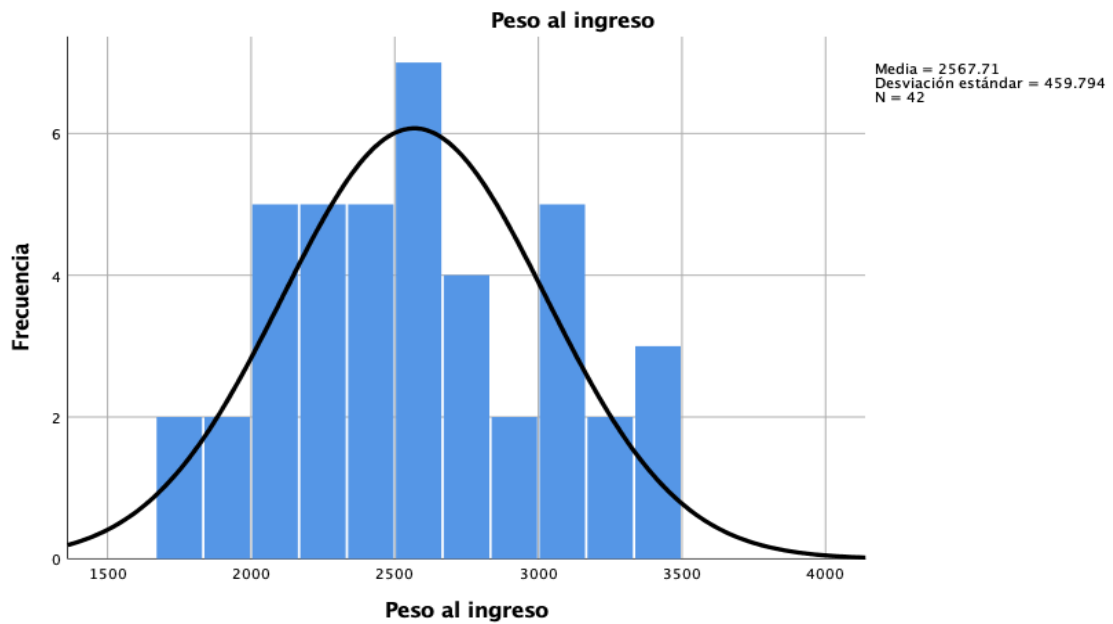
**Gráfica 2. Semanas de Edad Gestacional**



**Gráfica 3. Peso al nacimiento.**

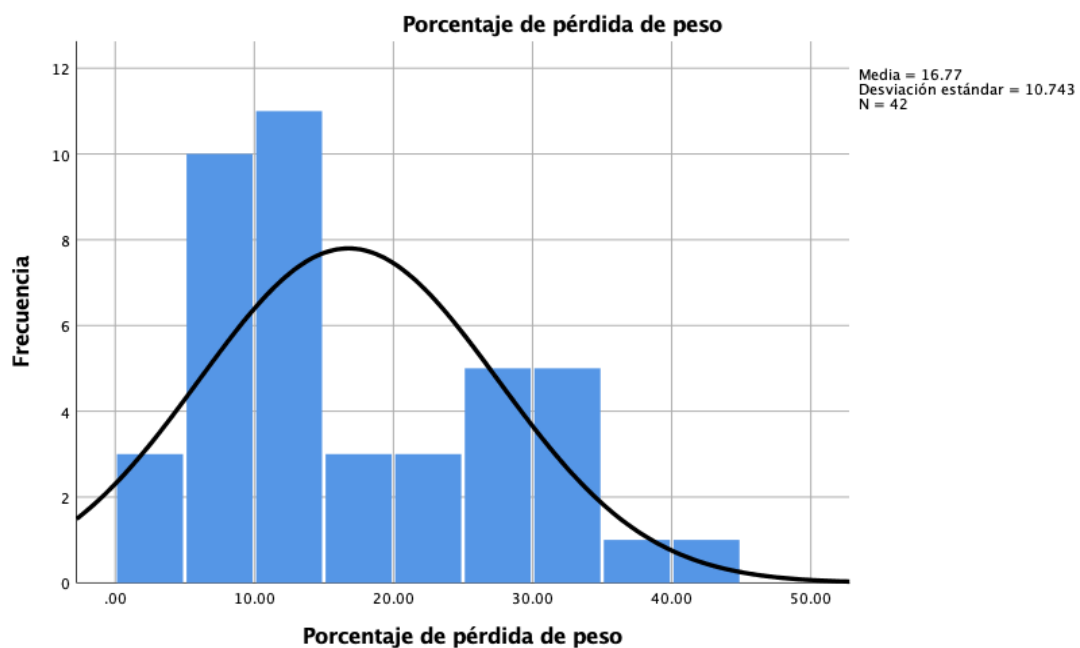


**Gráfica 4.** Peso del recién nacido al ingreso.



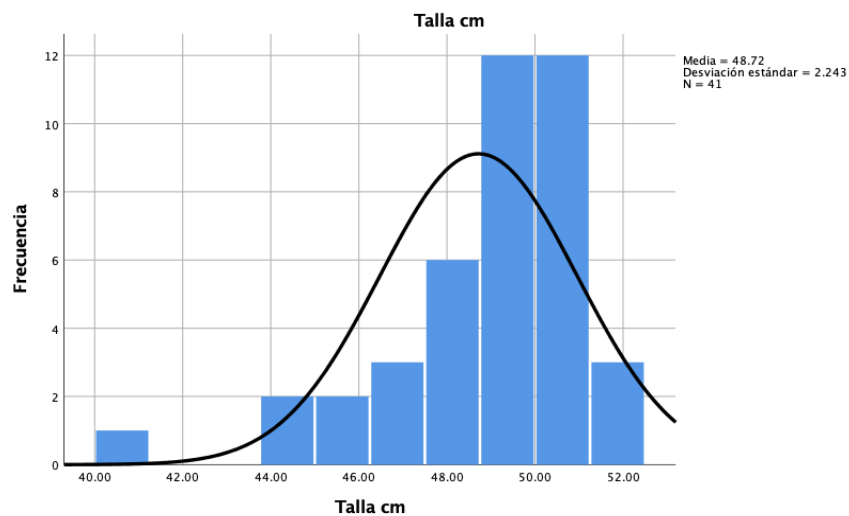
El porcentaje de pérdida de peso se obtuvo con base en el peso al nacimiento y el peso al ingreso. Así, el porcentaje normal de pérdida esperado en los primeros 7 a 10 días de vida extrauterina es del 10%; en la población estudiada la media de porcentaje de pérdida de peso fue de 16.7% con una DE de 10.7%.

**Gráfica 5.** Porcentaje de pérdida de peso.



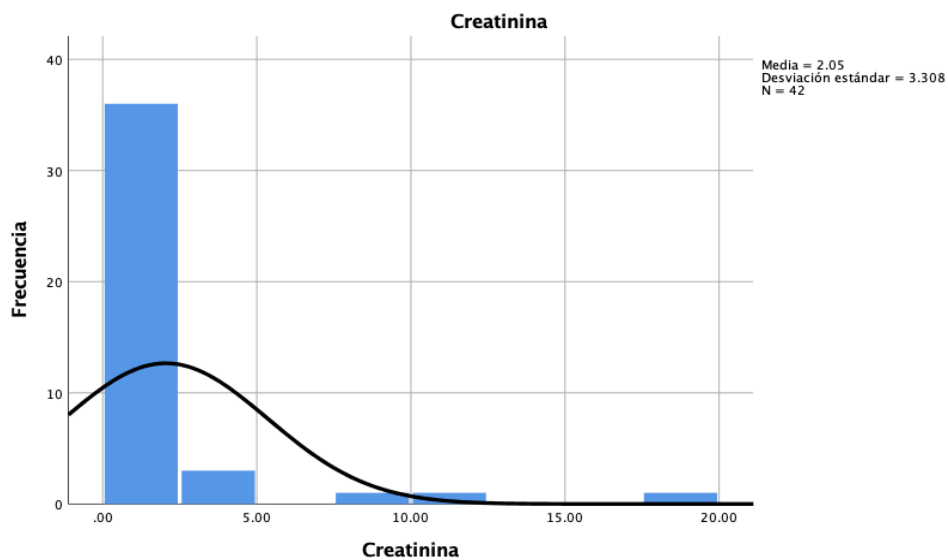
La talla al ingreso fue considerada como una variable de interés, ya que es un factor utilizado para la obtención de la tasa de filtración glomerular e indispensable para el abordaje de falla renal aguda secundaria a la hipernatremia. En la población estudiada, la talla media fue 48.72 cm, con una DE de 2.24 cm.

**Gráfico 6.** Talla



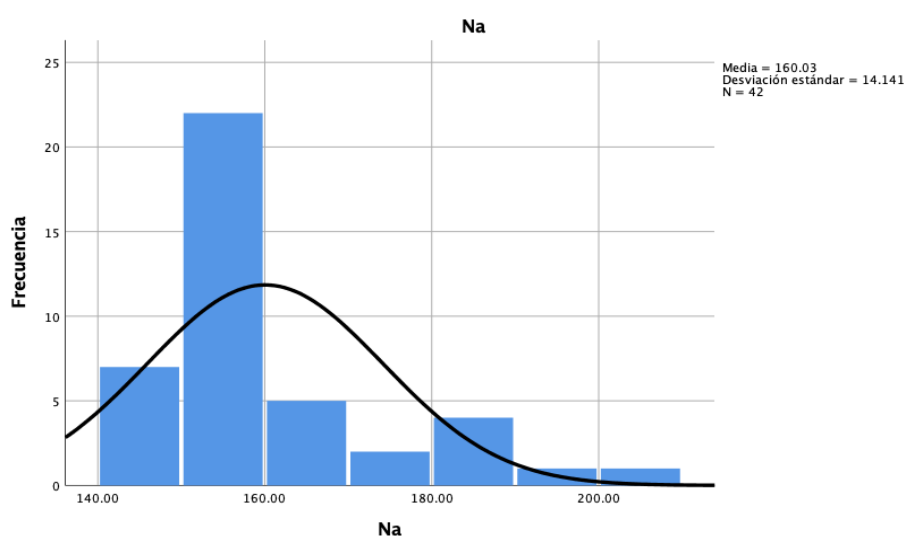
El valor de creatinina sérica mínimo fue de 0.62 mg/dl y máximo de 18.22 mg/dl, con una media de 2.04 mg/dl y DE de 3.3 mg/dl.

**Gráfica 3.** Nivel de creatinina sérica.



Un nivel de sodio sérico mayor o igual a 145 mEq/L fue considerado como diagnóstico de hipernatremia. Se consideró como hipernatremia leve a moderada a los pacientes con valores  $>145$  y  $<160$  mEq/L, mientras que se consideraron como hipernatremia grave aquellos pacientes con valores  $\geq 160$  mEq/L. La media de concentración de sodio en los pacientes fue de 160.03 mEq/L con una DE de 14.141 mEq/L.

**Gráfico 6.** Niveles de sodio sérico.



Documentados los datos clínicos, bioquímicos y terapéuticos, se consultaron los reportes de los médicos radiólogos especialistas en pediatría del INP que realizarán el USG renal en todos los neonatos incluidos en el estudio. Las imágenes fueron adquiridas con un ultrasonógrafo PHILIPS Epiq 8 y transductores lineales multifrecuencia (12-5 MHZ, 12-2 MHZ). Los datos obtenidos sirvieron para el análisis comparativo. Los hallazgos ultrasonográficos reportaron sin datos de nefrocalcinosis en 6 casos (14.3%), nefrocalcinosis grado I en 28 (66.7%), grado II en 7 (16.7%) y grado III en 1 caso (2.4%).

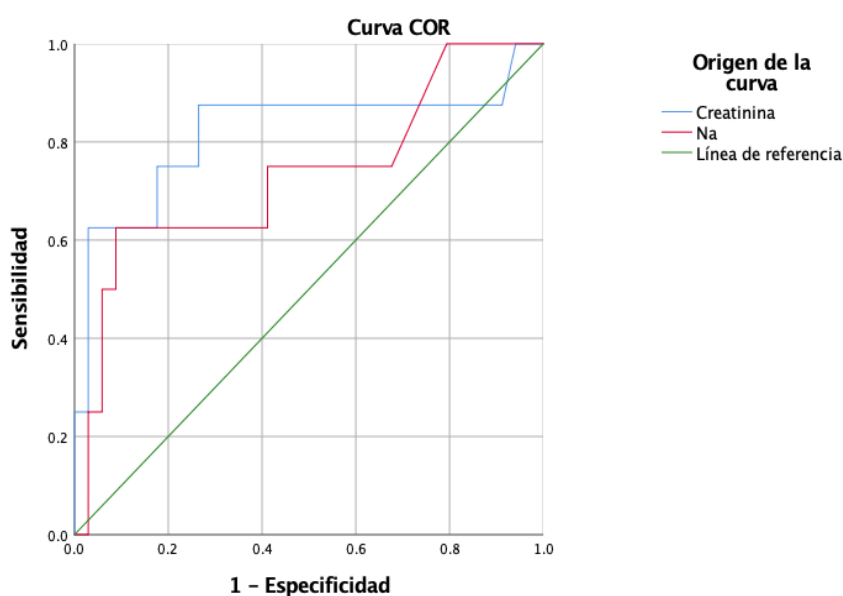
El análisis bivariado no presentó resultados estadísticamente significativos en las comparaciones realizadas con Chi 2, las cuales incluyeron a las variables hiperbilirrubinemia, sexo y tratamiento cuando fueron contrastadas con la presencia de nefrocalcinosis ni con los diferentes grados (I a III). Las pruebas de

hipótesis para las variables cuantitativas tampoco mostraron resultados significativos. Con base en lo anterior, se reconfiguró la variable Nefrocalcinosis, con 4 niveles, en un variable con dos niveles: 1) Nefrocalcinosis Leve, que agrupó a los grados 0 y I; y 2) Nefrocalcinosis Severa, que agrupó a los grados II y III. Así, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre nefrocalcinosis y el Na sérico ( $p=.045$ ), ya que los niveles en el grupo de nefrocalcinosis leve ( $M=157.15$  mEq/L;  $DE= 11.85$ ) resultaron menores en comparación al grupo de nefrocalcinosis severa ( $M=172.25$  mEq/L;  $DE 17.26$ ),  $t_{(8,6)}=-2.345$ ,  $d=1.164$  (tamaño del efecto grande). Los resultados para Cr solamente mostraron tendencia al significado estadístico, mientras que el resto de variables del mismo tipo no mostraron una asociación significativa.

A continuación realizamos un abordaje multivariante con un modelo de regresión con método de entrada en el cual las únicas variables que permanecieron en el modelo fueron el nivel de sodio y creatinina séricos, mostrando para ambas una asociación estadísticamente significativa  $F_{(2, 39)}=7.5$ ,  $p=.002$ ,  $R^2 =.278$  (tamaño del efecto o capacidad explicativa del modelo de 27.8%). Con esto confirmamos la importancia del Na y Cr en el desarrollo de nefrocalcinosis.

Con estos resultados, nos interesó explorar la posibilidad de encontrar un punto de corte para los niveles de Na y Cr, tanto de forma independiente como en conjunto, en relación a la variable nefrocalcinosis recodificada como leve y severa. Para ello utilizamos el análisis con curvas ROC (figura 1). Con áreas bajo la curva para Na y Cr de .73 y .82, respectivamente, identificamos el punto de corte en los niveles de Na ( $\geq 172.5$  mg/dl, con sensibilidad de 62% y especificidad de 92%) y Cr ( $\geq 1.36$  mg/dl, con sensibilidad de 75% y especificidad de 83%) asociados a la condición de nefrocalcinosis severa en nuestra población.

**Figura 1.** Curvas ROC para Na y Cr



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Con estos puntos de corte clasificamos los casos en positivos y negativos, tanto por separado para Na y Cr como de forma conjunta. Posteriormente evaluamos su asociación con nefrocalcinosis, utilizando tanto la clasificación por grados de nefrocalcinosis (4 grados) como la recodificación en dos grados ya mencionada. En todos los casos utilizamos la prueba exacta de Fisher y los resultados, también para todos, fueron significativos; con medidas de simetría que indican magnitudes de asociación altas ( $> .6$ ), así como medidas direccionales con valores que indican capacidades predictivas de medias a altas ( $> .3$  y hasta  $.6$  son medias;  $> .6$  son altas). (Tabla 3)

**Tabla 3.** Resultados del análisis de asociación con puntos de corte para Na y Cr.

Grupo de asociación	$\chi^2$ (p) <sup>a</sup>	Medidas simétricas <sup>b</sup>	Medidas direccionales <sup>c</sup>
Na vs Grado de Nefrocalcinosis (0-III) <sup>†</sup>	p= .005	.903	.614**
Na vs Nefrocalcinosis Leve/Severa <sup>‡</sup>	p= .003	.890	.537 *
Cr vs Grado de Nefrocalcinosis (0-III) <sup>†</sup>	p= .010	.696	.444 *
Cr vs Nefrocalcinosis Leve/Severa <sup>‡</sup>	p= .004	.867	.433 *
NaCr vs Grado de Nefrocalcinosis (0-III) <sup>†</sup>	p= .011	.708	.439 *
NaCr vs Nefrocalcinosis Leve/Severa <sup>‡</sup>	p= .001	.842	.408 *

**a.** Prueba exacta de Fisher; **b.** *Gamma*, todos los valores corresponden a magnitud de asociación alta; **c.** D de Summers (Nefrocalcinosis dependiente); \* capacidad predictiva de media; \*\* capacidad predictiva alta. <sup>†</sup> Grado de Nefrocalcinosis considera 4 categorías que van desde sin nefrocalcinosis, grado 0, hasta el grado III; <sup>‡</sup> Nefrocalcinosis Leve/Severa, es la simplificación que considera para Leve los grados 0 y I, mientras que para Severa los grados II y III. NaCr considera tres categorías (ver texto).

En el mismo análisis se incluyó la clasificación de forma conjunta de ambos grupos Na y Cr, denominada NaCr, en la cual se conformaron 3 grupos: el primero por los casos que fueron considerados por ambos como positivos (denominado *Positivo*); el segundo grupo por los casos en que uno de los dos, es decir Na o Cr, los consideraron positivos (denominado *Medio*); el último, conformado por los casos que ambas pruebas consideraron negativos (denominado *Negativo*).

Encontramos que los casos positivos para Na y Cr presentan un riesgo relativo para el desarrollo de Nefrocalcinosis Severa de 7.083 (IC 95% 2.12-23.67) y 7.5 (IC 95% 1.75-32.08), respectivamente. Para los demás contrastes no se determinó ya que el análisis se limita a tablas de 2x2.

## **XI. DISCUSIÓN**

La hipernatremia (Na 145 mEq/L) es un desequilibrio que, cuando es grave (160 mEq/L), puede causar alteraciones vasculares y neurológicas agudas o la muerte.

El diagnóstico de deshidratación hipernatrémica es frecuente en el neonato, en su mayoría secundario al aporte ineficiente de alimentación por medio de leche materna o fórmula de inicio que genera deshidratación en el neonato y aumento en los niveles de sodio sérico. En el abordaje integral de los neonatos atendidos en el INP se observó de manera incidental el hallazgo de nefrocalcinosis, dicha complicación carece de estudios realizados de manera dirigida que den a conocer su asociación con deshidratación hipernatrémica.

La nefrocalcinosis se define como el depósito de sales de calcio en el parénquima renal, incluido el epitelio tubular y el tejido renal intersticial, su etiología es diversa como hipercalcemia, hipercalcemia, diuréticos de asa, trastornos genéticos entre otros.



El análisis de variables mostró una asociación significativa del desarrollo de nefrocalcinosis con base al nivel de sodio y creatinina séricos con una capacidad explicativa del 27.8%.

El análisis de área bajo la curva mostró que los niveles de creatinina  $\geq 1.36$  mg/dl, con una sensibilidad de 75% y especificidad de 83%, y niveles de sodio  $\geq 172.5$  mg/dl con una sensibilidad de 62% y especificidad de 92%.

Pese a que la nefrocalcinosis por esta causa tiende a la resolución al resolverse la deshidratación, no está claro si provoca una lesión renal crónica significativa. Como resultado, se requiere un seguimiento continuo de los pacientes afectados para determinar el efecto renal a largo plazo.

Se sienta la base para la realización de estudios posteriores donde se de seguimiento a los pacientes con diagnóstico de nefrocalcinosis y con base a hallazgos, programación de ultrasonidos de control, estudio de la función renal, evaluación de la resolución entre otros de importancia clínica e investigación, impacten en el óptimo desenlace de los neonatos con deshidratación hiperatrémica.

## **XII. CONCLUSIONES**

El análisis de los datos en el modelo multivariante explica que el 27.8% de los casos de nefrocalcinosis en la población estudiada tienen una asociación significativa con los niveles de creatinina y sodio séricos.

Los niveles de creatinina  $\geq 1.36$  mg/dl, con una sensibilidad de 75% y especificidad de 83%, y niveles de sodio  $\geq 172.5$  mg/dl con una sensibilidad de 62% y especificidad de 92% se asocian a nefrocalcinosis severa (grado 2 y 3).

Utilizando los puntos de corte para Na y Cr, identificados con las curvas COR, permiten asociar los casos positivos con los grados más avanzados de nefrocalcinosis, con magnitudes de asociación altas y capacidades predictivas medianas. Por lo que deben considerarse para su validación en estudios prospectivos.

En el área de neonatología la deshidratación hipernatremica es una patología de alta incidencia por lo que el diagnóstico de nefrocalcinosis secundaria a deshidratación hipernatremica implica relevancia clínica ya que esta es asintomática y la enfermedad grave puede progresar a insuficiencia renal.

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Nair S, Singh A, Jajoo M. Clinical profile of neonates with hypernatremic dehydration in an outborn neonatal intensive care unit. *Indian Pediatr.* 2018;55(4):301–5.
2. Hernández-Alvarez CF, García-Robledo JF, Valdés-López A. Curso clínico de la deshidratación hipernatrémica en recién nacidos. *Invest Materno Infant* 2014; VI(2): 52-40.
3. Ergenekon E, et al. Hypernatremic dehydration in the newborn period and long term follow up. *Pediatr Int* 2007; 49 (1): 19-23.
4. Reilev M, Borch K, Pryds OA. Neonatal hypernatremic dehydration. Why increasing incidence? *Ugeskr Laeger* 2007; 169 (13): 1227-31.
5. Oddie SJ, Craven V, Deakin K, Westman J, Scally A. Severe neonatal hypernatraemia: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(5): F384–7.
6. Richmond S. Hypernatremic dehydration: excess sodium is not the cause. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(4).
7. Hernández-Alvarez CF, García-Robledo JF, Valdés-López A. Curso clínico de la deshidratación hipernatrémica en recién nacidos. *Invest Materno Infant.* 2014;VI(2):52–40.
8. Mujawar NS, Jaiswal AN. Hypernatremia in the neonate: Neonatal hypernatremia and hypernatremic dehydration in neonates receiving exclusive breastfeeding. *Indian J Crit Care Med* 2017; 21(1): 30-33.
9. González García LG, Carrera García L, Arias Llorente RP, Costa Romero M, Suárez Rodríguez M, Ibáñez Fernández A et al. Deshidratación hipernatrémica asociada a la alimentación con lactancia materna en el periodo neonatal. *Acta Pediatr Esp* 2016; 74(10): 261-265.
10. Boer S, Unal S, van Wouwe JP, van Dommelen P. Evidence based weighing policy during the first week to prevent neonatal hypernatremic dehydration while breastfeeding. *PLoS One* 2016; 11(12):e0167313.

11. Zaki SA, Mondkar J, Shanbag P, Verma R. Hypernatremic dehydration due to lactation failure in an exclusively breastfed neonate. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23(1): 125-128.
12. Boskabadi H, Maamouri G, Ebrahimi M, Ghayour-Mobarrhan M, Esmaily H, Sahebkar A et al. Neonatal hypernatremia and dehydration in infants receiving inadequate breastfeeding. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19(3): 301-307.
13. Unal S, Arhan E, Kara N, Uncu N, Aliefendioglu D. Breast-feeding associated hypernatremia: Retrospective analysis of 169 term newborns. *Pediatr Int* 2008; 50: 29-34.
14. López-Candiani C, Salamanca-Galicia O. Hipernatremia en 79 recién nacidos. Factores asociados a desenlace adverso. *Acta Pediatr Mex* 2012; 33(5): 239-245.
15. Peñalver Giner O, Gisbert Mestre J, Casero Soriano J, Bernal Ferrer A, Oltra Benavent M, Tomás Vila M. Deshidratación hipernatémica asociada a lactancia materna. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61(4):340–3. 11
16. Pelleboer RA, Bontemps STH, Verkerk PH, Van Dommelen P, Pereira RR, Van Wouwe JP. A nationwide study on hospital admissions due to dehydration in exclusively breastfed infants in the Netherlands: its incidence, clinical characteristics, treatment and outcome. *Acta Paediatr*. 2009;98(5):807–11. 12
17. Seri I, Ramanathan R, Evans JR. Acid-Base, fluid and electrolyte management. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA. *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 372-397.
18. Borrego Domínguez RR, Imaz Roncero A, López-Herce Cid J, Serriñá Ramírez C. Hipernatremia grave: supervivencia sin secuelas neurológicas. *An Pediatr* 2003; 58(4): 376-80.
19. Trotman H, Antoine M, Barton M. Hypernatremic dehydration in exclusively breastfed infants: a potentially fatal complication. *West Indian Med J* 2006; 55 (4): 282-5.
20. Ben-Shalom E, Toker O, Schwartz S. Hypernatremic dehydration in Young children: is there a solution. *Isr Med Assoc J* 2016; 18(2): 95-99.

21. Rincón DA. Fórmula rápida para la corrección de los trastornos del sodio. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2007; 55(1): 63-65.
22. Harding D, Moxham J, Cairns P. Weighing alone will not prevent hypernatremic dehydration. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F349.
23. Jodi Smith, MD. F. Bruder Stapleton, MD. Nephrocalcinosis in neonates. UpToDate; 2021. Disponible en: uptodate.com
24. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, Conneman N, et al. Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters. Kidney Int 2000; 58:2102.
25. Hoppe B, Duran I, Martin A, et al. Nephrocalcinosis in preterm infants: a single center experience. Pediatr Nephrol 2002; 17:264.
26. Narendra A, White MP, Rolton HA, et al. Nephrocalcinosis in preterm babies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 85:F207.
27. Hein G, Richter D, Manz F, et al. Development of nephrocalcinosis in very low birth weight infants. Pediatr Nephrol 2004; 19:616.
28. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van Zwieten PH, et al. Preterm neonates with nephrocalcinosis: natural course and renal function. Pediatr Nephrol 2003; 18:1102.
29. Porter E, McKie A, Beattie TJ, et al. Neonatal nephrocalcinosis: long term follow up. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91:F333.
30. Sikora P, Roth B, Kribs A, et al. Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants. Kidney Int 2003; 63:2194.
31. Porter E, McKie A, Beattie TJ, et al. Neonatal nephrocalcinosis: long term follow up. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91:F333.
32. López Martín David, Alonso Montejo M<sup>a</sup> Mar, Ramos Fernández José Miguel, Cordon Martínez Ana M<sup>a</sup>, Sánchez Tamayo Tomás, Urda Cardona Antonio Luis. Severe neonatal hypernatremic dehydration in the initiation of the breastfeeding: study of incidence and associated factors.
33. Gimpel C, Krause A, Franck P, et al. Exposure to furosemide as the strongest risk factor for nephrocalcinosis in preterm infants. Pediatr Int 2010; 52:51.

34. Asselman M, Verhulst A, De Broe ME, Verkoelen CF. Calcium oxalate crystal adherence to hyaluronan-, osteopontin-, and CD44-expressing injured/regenerating tubular epithelial cells in rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3155.
35. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, van der Heijden AJ. Nephrocalcinosis in preterm neonates. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:221.
36. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011; 80:1278.
37. Mohamed GB, Ibrahim MA, Abdel Hameed WM. Nephrocalcinosis in preterm neonates: a study of incidence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25:326.
38. Nasser F, Azhir A, Rahmanian S, et al. Nephrocalcinosis in very low birth weight infants. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21:284.
39. Koltin D, Rachmiel M, Wong BY, et al. Mild infantile hypercalcemia: diagnostic tests and outcomes. *J Pediatr* 2011; 159:215.
40. Chang HY, Hsu CH, Tsai JD, et al. Renal calcification in very low birthweight infants. *Pediatr Neonatol* 2011; 52:145.
41. Cranefield DJ, Odd DE, Harding JE, Teele RL. High incidence of nephrocalcinosis in extremely preterm infants treated with dexamethasone. *Pediatr Radiol* 2004; 34:138.
42. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10 Suppl 2:380.
43. Sorheim JI, Husebye ES, Nedrebo BG, et al. Phenotypic variation in a large family with autosomal dominant hypocalcaemia. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:399–405.
44. Auran A, Alon US. Resolution of medullary nephrocalcinosis in children with metabolic bone disorders. *Pediatr Nephrol (Berlin, Germany)*. 2005;20:1143–1145.
45. Boyce AM, Shawker TH, Hill SC, Choyke PL, Hill MC, James R, Yovetich NA, Collins MT, Gafni RI. Ultrasound is superior to computed tomography for assessment of medullary nephrocalcinosis in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):989-94.

46. Ali US, Sengupta K, Andankar P, Saraf S, Chawla A, Deshpande S. Reversible renal medullary hyperechogenicity in neonatal hypernatremic dehydration. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(9):1050–2. 19
47. Ünver Korğalı E, Cihan MK, Oğuzalp T, Şahinbaş A, Ekici M. Hypernatremic Dehydration in Breastfed Term Infants: Retrospective Evaluation of 159 Cases. *Breastfeed Med.* 2017 Jan/Feb;12:5-11.
48. Unal S, Arhan E, Kara N, Uncu N, Aliefendioğlu D. Breast-feeding-associated hypernatremia: retrospective analysis of 169 term newborns. *Pediatr Int.* 2008 Feb;50(1):29-34.
49. Giapros V, Tsoni C, Challa A, et al. Renal function and kidney length in preterm infants with nephrocalcinosis: a longitudinal study. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1873.
50. Rakow A, Laestadius Å, Liliemark U, et al. Kidney volume, kidney function, and ambulatory blood pressure in children born extremely preterm with and without nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2019; 34:1765.

## XIV. ANEXOS

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2021	2022									
	JUN DIC	ENE	FEB	MAR	ABRIL	MAY	JUNIO	JULIO	AGO	SEP	OCT
REALIZACIÓN DEL PROTOCOLO	X										
AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO		X	X								
RECOLECCIÓN DE DATOS				X	X	X	X	X			
ANÁLISIS DE RESULTADOS									X	X	
PRESENTACIÓN DE TRABAJO FINAL											X

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Expediente	Nombre	Sexo	Edad gestacional	Peso al nacimiento	Peso al ingreso	Porcentaje de pérdida de peso	Talla	Nivel de sodio sérico al ingreso (mEq/L)	Nivel de creatinina sérica (mg/dl)	Porcentaje de pérdida de peso	Tratamiento (oral/IV)	Grado de nefrocalcinosis	Hallazgos