



Universidad de los Andes

Facultad de Medicina

Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes

Coordinación de postgrado de Puericultura y Pediatría



**RELACIÓN ACIDO ÚRICO/CREATININA URINARIA COMO MARCADOR DE
ASFIXIA PERINATAL EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO CON DEPRESIÓN
NEONATAL.**

Autora:

Dra. Alby Salazar

Tutor:

Dr. Eliexer Urdaneta Carruyo

Mérida 2013

**RELACIÓN ACIDO ÚRICO/CREATININA URINARIA COMO MARCADOR DE
ASFIXIA PERINATAL EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO CON DEPRESIÓN
NEONATAL.**

www.bdigital.ula.ve

Trabajo especial de grado presentado por el Médico cirujano: Alby C. Salazar B, C.I: 17.066.818, ante el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, como credencial de mérito para la obtención del grado de Especialista en Puericultura y Pediatría.

Autora:

Dra. Alby Salazar

Residente del postgrado de Puericultura y Pediatría.

Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Tutor:

www.bdigital.ula.ve

Dr. Eliexer Urdaneta Carruyo

Pediatra- Nefrólogo e Inmunólogo. Doctor en Ciencias Médicas

Profesor Titular del Departamento de Puericultura y Pediatría.

Facultad de Medicina, Universidad de los Andes

Jefe de la Unidad de Nefrología Pediátrica y Metabolismo Mineral

Instituto Autónomo Hospital universitario de los Andes.

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a Dios, la fuerza suprema, por bendecirme y acompañarme en los momentos más difíciles de este camino.

A la Universidad de los Andes, por permitirme ser parte de ella, y de esta manera cumplir una de mis metas profesionales.

A mi tutor de tesis, el Dr. Eliexer Urdaneta, por su apoyo y motivación para realizar este trabajo.

A mis profesores y especialistas adjuntos de este gran servicio, que con sus consejos y críticas me ayudaron en mi formación profesional.

A mis pequeños pacientes, que son la razón de este trabajo, y una de mis mayores motivaciones para ser mejor profesional.

Por último, pero no menos importantes, quiero agradecer a mi familia por brindarme su apoyo en todo momento.

Índice de contenido

Resumen.....	VII
Abstract.....	VIII
Introducción	
Planteamiento del problema.....	9
Justificación.....	10
Antecedentes.....	11
Marco teórico.....	13
Hipótesis.....	18
Objetivo general.....	19
Objetivos específicos.....	19
Material y métodos	
Diseño de la investigación	20
Población y muestra.....	20
Variables.....	21
Procedimientos.....	21
Análisis estadístico.....	22

Resultados.....	23
Discusión.....	38
Conclusiones.....	42
Referencias bibliográficas.....	43
Anexos.....	46

www.bdigital.ula.ve

Resumen

RELACIÓN ACIDO ÚRICO/CREATININA URINARIA COMO MARCADOR DE ASFIXIA PERINATAL EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO CON DEPRESIÓN NEONATAL.

Introducción. La asfixia perinatal es una de las principales causas de morbi-mortalidad neonatal en países en desarrollo, esto ha motivado la búsqueda de marcadores bioquímicos que permitan el diagnóstico temprano de estos pacientes.

Objetivo. Determinar la utilidad de la relación Ácido Úrico/Creatinina (AU/Cr) urinaria como marcador de asfixia perinatal en RN a término con depresión neonatal

Métodos. Se realizó un estudio prospectivo analítico de casos y control, en el que se incluyeron 102 recién nacidos (46 casos y 56 controles) atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Universitario de los Andes durante el periodo enero-Agosto 2013. Se realizó la determinación de AU/Cr urinario a todos los recién nacidos incluidos en el estudio, y se recogieron datos en relación a características demográficas, eventos de riesgo anteparto, así como hallazgos de laboratorio y de ultrasonido renal. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS v.19.

Resultados. 41,3% de los casos presentó Apgar al minuto ≤ 3 . El líquido amniótico meconial fue el evento de riesgo anteparto más frecuente en el grupo de casos. El valor de AU y AU/Cr urinario fue significativamente mayor en este grupo y mostró una correlación inversa con el puntaje de Apgar.

Conclusiones. La determinación de AU/Cr urinario parece tener utilidad como marcador de asfixia en recién nacidos a término con depresión neonatal.

Palabras clave: Depresión neonatal, asfixia, AU/Cr urinaria

Abstract

URINARY URIC ACID/CREATININE RATIO AS A MARKER OF PERINATAL ASPHYXIA IN TERM INFANTS WITH NEONATAL DEPRESSION

Introduction. Perinatal asphyxia is one of the leading causes of neonatal morbidity and mortality in developing countries. This fact motivates the pursuit of biochemical markers for early diagnosis of asphyxia.

Objective. To determine the value of urinary Uric Acid/Creatinine (UA/Cr) ratio as a marker of perinatal asphyxia in term infants with neonatal depression.

Methods. A case control study was carried out at the Neonatal Unit of University Hospital of Los Andes during the period from January to August 2013. 102 infants were included (46 cases, 56 controls). Urinary UA/Cr ratio was measured from a single urine sample in both cases and controls. Demographic data, risk factors, and ultrasonographic and laboratory findings were also collected.

Results. 41,3% of cases had 1-minute Apgar score ≤ 3 . Meconium-stained amniotic fluid was the most common antepartum event. Urinary uric acid/creatinine ratio was significantly higher in cases and had an inverse correlation with Apgar score.

Conclusion. Urinary UA/Cr ratio seems to have value as a marker of perinatal asphyxia in term infants with neonatal depression.

Key Words: Neonatal depression, asphyxia, UA/Cr ratio.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema.

A pesar de los avances en el conocimiento de las patologías fetales y neonatales y en las tecnologías que permiten su monitorización, la asfixia perinatal (AP) continúa siendo una de las principales causas de mortalidad perinatal en países en desarrollo, así como de secuelas a largo plazo en aquellos que sobreviven.¹⁻⁵

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en 1985, 20% de la mortalidad neonatal mundial se debió a la AP, lo que significa que cada año fallecen por esta causa un millón de recién nacidos (RN) en todo el mundo.^{1,2}

Se considera que el 75% de los casos de AP suceden durante el primer periodo del parto y 15% durante el periodo expulsivo, de tal forma que el 90% de los casos ocurren antes del nacimiento y solo 10% ocurren después de éste. Sin embargo la identificación precisa de los RN que cursan con algún grado de asfixia no siempre es exacta.⁴

El test de Apgar ha demostrado desde hace décadas utilidad para evaluar la condición del RN y para orientar la necesidad de medidas de reanimación, y aunque muchos expertos consideran que por sí solo no es indicador de AP, pues puede verse afectado por otros factores, en general se acepta que una puntuación de Apgar ≥ 7 disminuye la probabilidad de AP, mientras que una puntuación de 0-3 a partir de los 5 minutos del nacimiento, puede considerarse un indicio de asfixia, criterio que es tomado en cuenta también por la Academia Americana de Pediatría junto a la presencia de acidosis severa, manifestaciones de daño neurológico, y disfunción multiorgánica.⁴⁻⁷

Dentro del compromiso multiorgánico observado en la asfixia perinatal, la afectación renal ocurre en hasta un 50% de los casos, y aunque en la gran mayoría de éstos suele ser transitoria, entre sus manifestaciones iniciales se han descrito hiperuricemia, hiperuricosuria y aumento en la ecogenicidad renal.⁸⁻¹⁰ Esto, como consecuencia de los cambios bioquímicos que ocurren durante la asfixia, que favorece el metabolismo anaerobio y con ello, la formación de hipoxantinas como productos de degradación de adenosina trifosfato (ATP) los cuales, son oxidados a xantina y ácido úrico (AU), ocasionando un incremento de la producción de éste, así como de su excreción urinaria, lo que también pudiera relacionarse con la severidad de la AP.¹¹

Tomando en cuenta lo anterior se propone evaluar la utilidad de la relación ácido úrico/creatinina urinaria como marcador de AP en recién nacidos a término con depresión neonatal, atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Universitario de los Andes

1.2 Justificación.

En nuestro medio se ha observado que cierto número de RN con manifestaciones clínicas de AP no cumplen la totalidad de los criterios propuestos para el diagnóstico, lo cual favorece el subregistro de esta patología. La identificación certera de aquellos RN con AP constituye una prioridad en los centros de atención neonatal, puesto que el inicio precoz del tratamiento adecuado puede limitar el daño neurológico y/o multiorgánico en estos pacientes, lo cual es determinante en relación al pronóstico a largo plazo.

Investigaciones recientes sugieren que la determinación de la relación ácido úrico/creatinina (AU/Cr) urinaria podría ser de utilidad como marcador de AP, sin

embargo, no hay experiencia en nuestro medio sobre la utilización de este marcador bioquímico.

Es por ello, que se propone la determinación de AU/Cr urinaria como una prueba bioquímica simple y no invasiva, que permita identificar tempranamente aquellos recién nacidos con algún grado de asfixia, y con ello contribuir a un mejor manejo de estos pacientes.

1.3 Antecedentes.

- 1974, Passwell y cols, estudiaron la excreción fraccional de AU en 5 grupos de niños con edades comprendidas entre 0-7 años, encontrando en RN sanos un valor promedio de AU/Cr urinario=1,85 (rango: 0,8-2,9). Sugieren que este valor puede incrementarse en las primeras 24 horas de vida, en aquellos RN que presentaron trabajo de parto prolongado o complicaciones perinatales, como resultado del incremento de los niveles séricos de AU y de la disminución de la reabsorción renal de este metabolito.¹²
- 1977, Manzke y cols, estudiaron la concentración de hipoxantina, xantina y AU en una muestra de orina de las primeras 24 horas de 105 RN, de los cuales 45 cursaban con complicaciones perinatales moderadas o severas. Se encontró una tasa elevada de excreción urinaria de hipoxantina y AU en el grupo de RN con complicaciones perinatales.¹³
- 1981, Mèhes y cols, compararon valores de PaO₂ con niveles séricos y urinarios de AU en RN pretérmino y a término, con y sin antecedentes de hipoxia. Encontraron una correlación inversa significativa entre PaO₂ y AU sérico y entre PaO₂ y AU/Cr.

Sugieren que valores elevados de AU/Cr urinaria pudieran servir para evaluar retrospectivamente la presencia de hipoxia.¹⁴

- 1995, Bader y cols, compararon el valor de AU/Cr urinario en 2 grupos de infantes: 18 RN a término con Apgar ≤ 5 a los 5 minutos y/o pH en sangre de cordón umbilical $\leq 7,2$ y exceso de base ≥ 12 . El segundo grupo estuvo conformado por 50 RN sanos. Se determinó además la severidad de la asfixia mediante un *asphyxia score*. AU/Cr urinario fue mayor en el grupo de RN con asfixia que en el grupo control ($2,06\pm 1,12$ vs $0,64\pm 0,48$). Encontraron también una correlación significativa entre AU/Cr y el *asphyxia score*.¹⁵
- 1998, Akisu y cols, compararon AU/Cr urinario en 27 RN a término y 40 RN sanos, siendo este valor más elevado en el grupo de RN con asfixia que en el grupo control ($2,11\pm 0,83$ vs $0,72\pm 0,39$). Encontraron además una correlación significativa entre AU/Cr urinario y la severidad de la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI).¹⁶
- 2000, Chen y cols, compararon el valor de AU/Cr urinario en 4 grupos de infantes: 17 RN a término y 18 RN pretérmino con AP y 22 RN a término y 20 RN pretérmino sin AP. AU/Cr urinario resultó significativamente más elevada en RN a término con AP que en aquellos sin AP ($1,53\pm 0,71$ vs $0,73\pm 0,45$). Resultados similares fueron observados en el grupo de RN pretérmino, aunque en este grupo el valor de AU/Cr fue significativamente más elevado que en el grupo de RN a término.¹⁷
- 2004, Erdag y cols, estudiaron la posibilidad de usar AU/Cr urinario como criterio objetivo para el pronóstico de la asfixia neonatal. Para ello compararon muestras de orina de 32 RN asfícticos con la de 40 RN sanos. Encontraron que el valor de

AU/Cr urinario era significativamente mayor en los RN asfícticos que en los controles ($2,29 \pm 1,14$ vs $0,81 \pm 0,59$), además de una correlación de este valor con el estado de la EHI.¹¹

- 2008, Basu y cols, estudiaron la correlación entre AU/Cr urinario y diagnóstico clínico mediante puntaje de Apgar en RN sanos y asfícticos. AU/Cr urinario fue significativamente mayor en este último grupo ($3,1 \pm 1,3$ vs $0,96 \pm 0,54$). Se encontró una correlación lineal negativa entre AU/Cr urinario y puntaje de Apgar ($r = -0,875$). Los resultados sugieren que la determinación de AU/Cr urinario es una herramienta que puede ser de utilidad para apoyar el diagnóstico clínico de AP utilizando el test de Apgar.³
- 2009, Mahmoud y cols, evaluaron prospectivamente la relación entre AU/Cr urinario y la severidad de la EHI, comparando 40 RN a término con AP y 20 RN sanos. El valor de AU/Cr urinario fue significativamente más elevado el grupo con EHI ($2,9 \pm 0,73$ vs $0,72 \pm 0,35$).¹

1.4 Marco teórico.

La transición fetal neonatal es un proceso complejo caracterizado por importantes cambios cardiocirculatorios y en el establecimiento de una respiración pulmonar. En condiciones fisiológicas, el recién nacido está preparado para enfrentarse con éxito a esta situación. Sin embargo, si los periodos de hipoxia e isquemia son excesivamente intensos o prolongados, el intercambio de gases falla lo que lleva a hipoxemia e hipercapnia progresivas con acidosis metabólica. A esta situación se denomina asfixia perinatal (AP).^{4, 15, 16, 19.}

Dentro de los mecanismos responsables de la AP se describen:

1. Interrupción de la circulación umbilical: Por compresión, prolapso, nudos verdaderos.
2. Alteración del intercambio gaseoso placentario: por postmadurez, desprendimiento, insuficiencia o placenta previa.
3. Perfusión inadecuada de la placenta: por hipotensión o enfermedad vascular materna o alteración de la contractilidad uterina.
4. Inadecuada oxigenación materna: por enfermedad cardiopulmonar o anemia.
5. Pobre reserva fetal: por prematurez, postmadurez, desnutrición o anemia.
6. Incapacidad del neonato para lograr ventilación pulmonar o circulación cardiopulmonar adecuadas: en casos de atresia de coanas, hernia diafragmática, hidropesía, cardiopatía, etc. ^{4, 15, 19}

Fisiopatología.

www.bdigital.ula.ve

Cambios hemodinámicos. En la etapa inicial el feto reacciona con el reflejo de inmersión o de buzo, por el cual desvía el flujo sanguíneo hacia cerebro, corazón y glándulas suprarrenales, a expensas de disminuir el de pulmones, riñones, hígado, intestinos, huesos, musculo y piel. Junto con lo anterior hay aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, el feto realiza esfuerzos respiratorios que acaban en un cese de la respiración o apnea primaria; si el nacimiento ocurre en este momento, la respiración puede iniciarse con estímulos simples. Cuando persiste la asfixia, la frecuencia cardiaca y la tensión arterial disminuyen, al igual que el flujo sanguíneo y la oxigenación al miocardio y cerebro, lo que puede iniciar su lesión. También se reinician los esfuerzos respiratorios, para volver a cesar la respiración y caer en apnea secundaria o terminal. Si el producto nace en este momento, requerirá maniobras de reanimación para revertir estos cambios.⁴

Cambios bioquímicos. La ausencia de oxígeno provoca un rápido cambio del metabolismo aeróbico al anaeróbico y, por lo tanto, el sustrato metabólico esencial, la glucosa, se metaboliza en ausencia de oxígeno, a ácido láctico, lo que provoca una situación de acidosis metabólica. También contribuyen a la acidosis el incremento del pool de ácidos grasos libres liberados por la acción lipolítica de la adrenalina y noradrenalina. La ventilación ineficaz contribuye al acúmulo de anhídrido carbónico y empeoramiento de la situación de acidosis. El agotamiento energético provoca una paralización de las bombas $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{H}^+$, que son ATPasa dependientes. Ello conduce a una profunda alteración del equilibrio iónico intra y extracelular con entrada de Na^+ y protones, y salida de K^+ . La acidosis intracelular paraliza la maquinaria enzimática, y el acúmulo de sodio produce un edema que a nivel del SNC puede causar importantes lesiones citotóxicas. La salida del K^+ provocará alteraciones del ritmo cardiaco que empeorarán el gasto cardiaco. Progresivamente, la energía aportada por la glicólisis anaeróbica va resultando insuficiente con paralización de las actividades celulares y muerte.¹⁹ El daño celular también es consecuencia de la deficiente producción de ATP al fallar la fosforilación oxidativa, que conduce a la acumulación de adenosina difosfato (ADP) y adenosina monofosfato (AMP), los cuales son catabolizados a adenosina, inosina e hipoxantina, la cual se acumula en los fluidos corporales. Si hay hipoxia tisular prolongada y luego, reperusión la hipoxantina es oxidada a xantina y ácido úrico, en presencia de xantina oxidasa, lo que conduce al incremento en la producción de ácido úrico el cual es excretado por la orina en el periodo postnatal inmediato.^{3, 11, 15}

Clínica.

Manifestaciones prenatales. Existen los llamados signos “centinela”, que son advertencias de que la homeostasis fetal está siendo desafiada y se inicia una pérdida del bienestar fetal. Tales son las alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal (taquicardia o bradicardia extremas; ausencia de respuesta o respuesta tardía a las contracciones uterinas) detectadas por cardiotocograma, presencia de líquido meconial o la determinación de un pH acidótico en el scalp fetal. ¹⁹

Manifestaciones en el postparto inmediato. La valoración del éxito del feto en su adaptación postnatal se valora mediante el llamado test de Apgar, que permite evaluar rápidamente el estado clínico del RN, utilizando 5 parámetros: frecuencia cardiaca, respiración, irritabilidad refleja, tono muscular y color. Cada parámetro tiene un valor que varía de 0-2 puntos, y permite una puntuación máxima de diez puntos si el RN es vigoroso, y un mínimo de cero puntos, si el RN no muestra signos de vida. Se determina al minuto, y a los cinco minutos de vida. El valor al minuto indica el grado de depresión neonatal y justifica proseguir la reanimación, mientras que el valor a los 5 minutos confirma la eficacia de la adaptación espontánea o de las iniciativas tomadas para reanimar al RN, y tiene por ello una utilidad pronóstica (una cifra inferior o igual a 6 refuerza la posibilidad posterior de EHI). En los últimos años, el test de Apgar ha sido ampliamente cuestionado como parámetro único para el diagnóstico de AP pues los parámetros: color, tono muscular e irritabilidad refleja dependen parcialmente de la madurez fisiológica del neonato, así como de los efectos de sedación y analgesia durante el parto, que pueden resultar en puntajes bajos sin que ello implique necesariamente AP. A pesar de todas las deficiencias, la valoración de los distintos componentes del puntaje de Apgar es muy importante, ya que

su alteración se produce de forma secuencial dependiendo de la gravedad del insulto hipóxico-isquémico.^{4, 6, 19}

Clínica post reanimación. La afectación de los distintos órganos dependerá de la intensidad y duración de la agresión. Las situaciones de AP moderada o grave van a producir un cuadro neurológico cuyas manifestaciones incluyen convulsiones de inicio precoz, hipotonía, y coma. El órgano más sensible es el riñón, después el SNC, seguido de miocardio y pulmón, siendo otros órganos, como el hígado, relativamente resistentes a la asfixia. La afectación renal se caracteriza por la presencia de oliguria (diuresis <1 ml/kg/hora) que puede ser transitoria o prolongarse más allá de las 24 horas de vida. La lesión más frecuente es la necrosis tubular a nivel del túbulo proximal. En el sistema cardiocirculatorio son hallazgos habituales la inestabilidad de la tensión arterial y disfunción ventricular derecha. Estas contribuyen a las alteraciones respiratorias, clínicamente representadas por apneas, taquipnea, respiración superficial y la cianosis distal y periorificial. En cuanto a manifestaciones digestivas, existen dificultades en la alimentación oral (escasa avidez por el alimento, vómitos y distensión abdominal), lo mismo que desórdenes metabólicos: hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia y desajustes del equilibrio ácido-básico.¹⁹

Diagnóstico.

Los criterios más ampliamente aceptados para el diagnóstico de asfixia perinatal son los propuestos por la Academia Americana de Pediatría, que incluyen:

- Acidosis metabólica mixta o profunda (pH < 7) en una muestra de sangre arterial de cordón umbilical.
- Persistencia de puntuación de Apgar ≤ 3 durante más de 5 minutos

- Manifestaciones neurológicas en el periodo neonatal inmediato (convulsiones, hipotonía, coma, EHI)
- Indicios de disfunción multiorgánica (cardiovascular, renal, gastrointestinal, hematológica, o pulmonar) en el periodo neonatal inmediato.^{4, 6, 18}

Complicaciones.

Complicaciones precoces. Pueden condicionar la muerte, y se corresponden con las manifestaciones más graves de la EHI: 1) hemorragias difusas a distintos niveles anatómicos (cerebro-meníngea, pulmonar, digestiva, suprarrenal y renal), bien como expresión de un sufrimiento parenquimatoso determinado o en el contexto de un síndrome de coagulación intravascular diseminada, del cual la anoxia es un factor causal de primera magnitud; 2) encefalopatía hipóxica-isquémica grave con estatus epiléptico y ausencia de respiración; 3) shock; 4) síndrome de secreción inadecuada o excesiva de ADH, 5) hipertensión pulmonar persistente, manifestada clínicamente por un síndrome de dificultad respiratoria con cianosis central; 6) insuficiencia renal aguda con necrosis cortical.

Complicaciones tardías. Son debidas a la encefalopatía neonatal secundaria a la asfixia intraparto, considerada una causa importante de retraso en el neurodesarrollo en RN al término del embarazo.¹⁹

1.5 Hipótesis.

Si la asfixia perinatal produce incremento de la producción y excreción de AU, entonces, la relación AU/Cr urinaria será mayor en aquellos RN con depresión neonatal que en aquellos que no la tienen.

1.6. Objetivo General.

Determinar la utilidad de la relación AU/Cr urinaria como marcador de asfixia en RN a término con depresión neonatal

1.7. Objetivos específicos.

- Clasificar la población de estudio según puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos del nacimiento.
- Describir factores de riesgo anteparto que condicionen asfixia perinatal.
- Identificar manifestaciones clínicas y paraclínicas de asfixia en recién nacidos con depresión neonatal.
- Determinar el valor de AU urinario en casos y controles.
- Determinar el valor de creatinina urinaria en casos y controles
- Determinar la relación AU/Cr urinaria en casos y controles.
- Determinar la asociación estadística entre el valor de AU/Cr urinaria y la presencia o ausencia de depresión neonatal.
- Correlacionar puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos del nacimiento con el valor de AU/Cr urinaria.

2. Material y métodos.

2.1 Diseño de la investigación.

Estudio analítico de corte transversal subtipo casos-control.

2.2 Población y muestra.

La población de estudio estuvo conformada por un total de 102 recién nacidos (46 casos, 56 controles), que fueron atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Universitario de los Andes durante el período Enero-Agosto de 2013. Los criterios de inclusión y exclusión se describen a continuación.

Criterios de inclusión:

- RN a término, con edad gestacional 37 – 42 semanas, según método de Capurro.
- Peso acorde a edad gestacional
- Edad cronológica \leq 24 horas

Criterios de exclusión:

- RN con malformaciones congénitas de cualquier tipo
- RN de madres que recibieron anestesia general u opioides momentos antes del parto.
- RN con sospecha de infección connatal
- RN que hayan recibido tratamiento con diuréticos en las primeras 24 horas.

Se consideraron casos los RN que cumplieron con los criterios de inclusión, y que además presentaron Apgar al minuto \leq 6 puntos. Se consideraron controles aquellos RN que

además de cumplir con los criterios de inclusión, tuvieron Apgar ≥ 7 puntos al minuto del nacimiento, y no presentaron complicaciones durante el embarazo ni manifestaciones de distrés intraparto.

2.3 Variables:

- Variable independiente:
 - Presencia/Ausencia de depresión neonatal
- Variable dependiente:
 - Valor de la relación AU/Cr urinaria
- Variables demográficas:
 - Edad gestacional, edad cronológica, género, peso al nacer.
- Variables explicativas:
 - Eventos de riesgo anteparto (taquicardia/bradicardia fetal, líquido amniótico teñido de meconio, distocias del trabajo de parto).
 - Tipo de parto (vaginal, cesárea emergencia, cesárea electiva).
 - Tipo de reanimación (respiratoria, cardiaca, medicamentosa).

2.4 Procedimientos.

A todos los RN incluidos en el estudio se les tomó una muestra simple de orina durante las primeras 24 horas de edad cronológica. Dicha muestra fue obtenida mediante bolsa recolectora, con técnica estéril y enviada inmediatamente al laboratorio de nefrología del Hospital Universitario de los Andes para su procesamiento. Los valores de ácido úrico y creatinina urinaria fueron determinados utilizando el analizador automático Olympus AU440, mediante espectrofotometría. A partir de éstos se calculó la relación AU/Cr

urinaria. Se revisaron también las historias clínicas de los recién nacidos seleccionados para la recolección de variables demográficas y de factores de riesgo para asfixia perinatal así como hallazgos relevantes de laboratorio. Se solicitó ultrasonido Renal a todos los casos, y a los controles según disponibilidad del mismo antes de su egreso de la institución. Con la información obtenida se elaboró una base de datos.

2.5 Análisis estadístico.

Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS v.19. Las variables cualitativas se presentaron en frecuencias absolutas y relativas mediante tablas y gráficos comparativos. Las variables numéricas se muestran utilizando medidas de tendencia central y de dispersión.

Para determinar la asociación estadística entre variables se utilizó la prueba de Chi^2 para variables cualitativas y *t de Student* para variables numéricas. La correlación entre puntaje de Apgar y valor AU/Cr urinario se determinó con el coeficiente de correlación de Pearson. La significancia estadística se estableció con un valor de $P < 0.01$.

3. Resultados.

Las características demográficas de la población estudiada se describen en la Tabla N° 1. No hubo diferencias en cuanto a edad gestacional y sexo en casos y controles. El peso al nacer fue significativamente mayor en los casos que en los controles ($p=0,001$). El parto por cesárea de emergencia se observó con mayor frecuencia en el grupo de casos y ésta diferencia también fue significativa ($p=0,0006$).

Al clasificar los casos según puntaje de Apgar al minuto de vida (Gráfico N° 1), el 41,3% presentó depresión severa y 58,7% depresión moderada. A los 5 minutos, se observó mejoría del Apgar en el 95,7% de estos RN. En el grupo control, el Apgar al minuto se encontraba entre 7-8 puntos. A los 5 minutos, el 92,9% presentó Apgar de 9 puntos (Gráfico N° 2).

En el grupo de casos, 87% presentó algún tipo de evento de riesgo anteparto (Gráfico N°3), correspondiendo en orden de frecuencia a líquido meconial (43,5%); circular de cordón (30,4%); y distocias del trabajo de parto (13%); no se observaron alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal. No hubo diferencia significativa entre los grupos de RN con depresión moderada y severa ($p=0,17$). Al comparar el tipo de reanimación utilizado en este grupo, se observa que el 67,4% recibió reanimación con máscara + bolsa autoinflable; 23,9%, requirió además compresiones cardíacas y sólo en el 8,7% se realiza indicación de drogas de reanimación (Gráfico N° 4).

En aquellos casos con disfunción orgánica documentada (Gráfico N° 5), la afección pulmonar resultó ser la más frecuente, y se presentó en forma aislada en el 28,4% de éstos. Sólo en 19,4% de los casos se documentó disfunción multiorgánica propiamente dicha, y se

observó con mayor frecuencia en aquellos RN que cursaron con depresión severa (31,6%), aunque sin diferencia significativa al compararlo con el grupo de depresión moderada ($p=0,08$). La mortalidad ocurrió en el 33,3% de los RN con disfunción multiorgánica y se debió principalmente a Hipertensión Pulmonar Severa y EHI.

En relación al valor de AU y AU/Cr urinario, éste fue significativamente más alto en casos ($127,26 \pm 32,80$ y $2,91 \pm 0,37$) que en controles ($51,37 \pm 7,04$; y $1,27 \pm 0,14$; $p<0,00001$). El valor de Cr urinaria fue similar en ambos grupos (Tabla N° 2). Al correlacionar AU/Cr urinario y Apgar al minuto (Gráfico N° 6) y a los 5 minutos (Gráfico N° 7), se observa una fuerte correlación inversa entre ambos valores ($r = -0,86$ y $-0,83$; respectivamente).

En la Tabla N° 3, se muestra la distribución de los casos según el número de criterios de asfixia perinatal encontrados y el valor de AU/Cr urinario, observándose que el 52,2% de los recién nacidos con depresión neonatal no cumplieron los criterios de asfixia perinatal, pero el valor promedio de la relación AU/Cr urinario en este grupo ($2,72 \pm 0,27$) duplicó el encontrado en el grupo control ($1,27 \pm 0,14$), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,00001$). Cuando la relación AU/Cr urinaria es $\geq 2,72$ la sensibilidad y especificidad de la prueba para el diagnóstico de asfixia es de 86% y 88%, respectivamente. Se observa también una tendencia al incremento del valor de AU/Cr urinario a mayor número de criterios de asfixia presentes, aunque sin correlación estadísticamente significativa en la población estudiada.

Dentro de los hallazgos de gasometría arterial en el grupo de casos, se observó que los RN con depresión severa tienen valores de pH, HCO_3 y déficit de bases significativamente menores que aquellos RN con depresión moderada (Tabla N° 4).

En cuanto a la ultrasonografía renal, ésta resultó normal en el 96,1% de la población estudiada. Las alteraciones ecográficas se observaron en el 4,4% de los casos y 3,1% de los controles y correspondían a pielectasia, hidronefrosis, y en uno de los casos (1,3%), a enfermedad parenquimatosa renal difusa (Tabla N° 5).

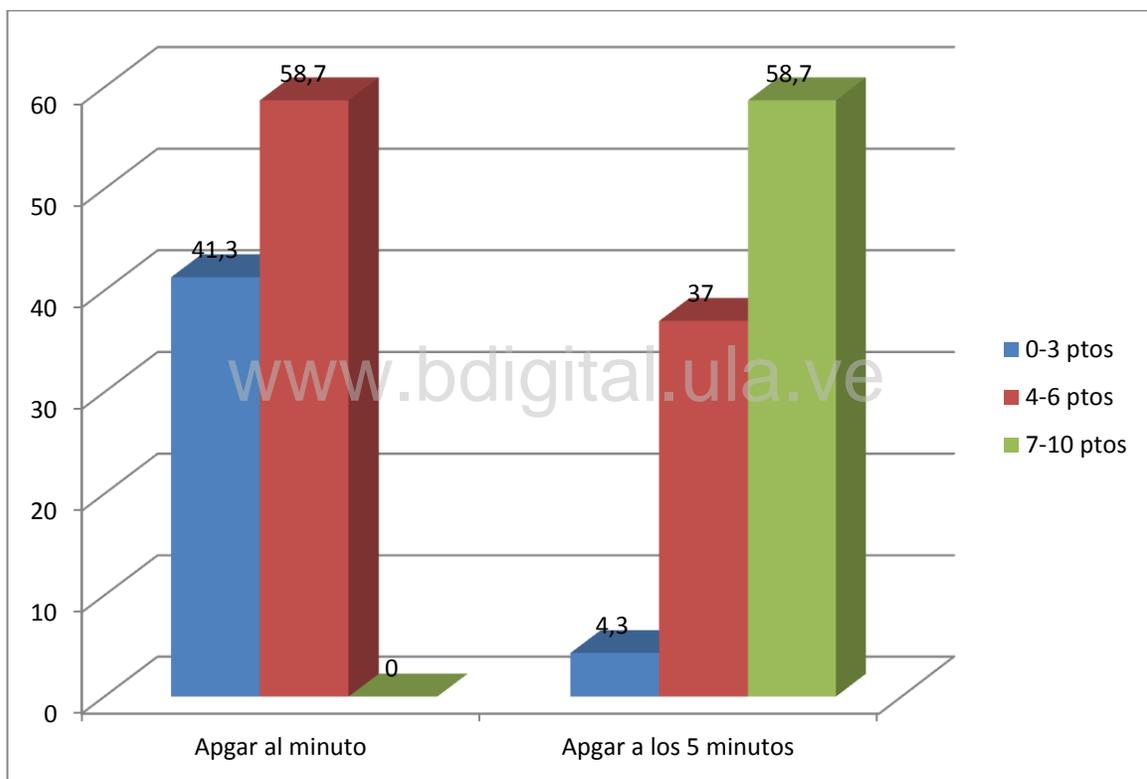
www.bdigital.ula.ve

Tabla N° 1. Características demográficas de la población estudiada

	Casos	Controles	Total
Sexo n (%)			
-Masculino	25 (54,3)	26 (46,4)	51
-Femenino	21 (45,7)	30 (53,6)	51
Total	46 (100)	56 (100)	102
Tipo de parto n (%)			
-Vaginal	15 (32,6)	24 (42,9)	39
-Cesárea de emergencia	24 (52,1)	13 (23,2)	37
-Cesárea electiva	7 (15,2)	19 (33,9)	16
Total	46 (100)	56 (100)	102
Edad Gestacional			
n (X ± DE)	46 (38,6 ± 0,97)	56 (38,2 ± 1,04)	102
Peso al nacer			
n (X ± DE)	46 (3270 ± 458,8)	56 (3001 ± 294,3)	102

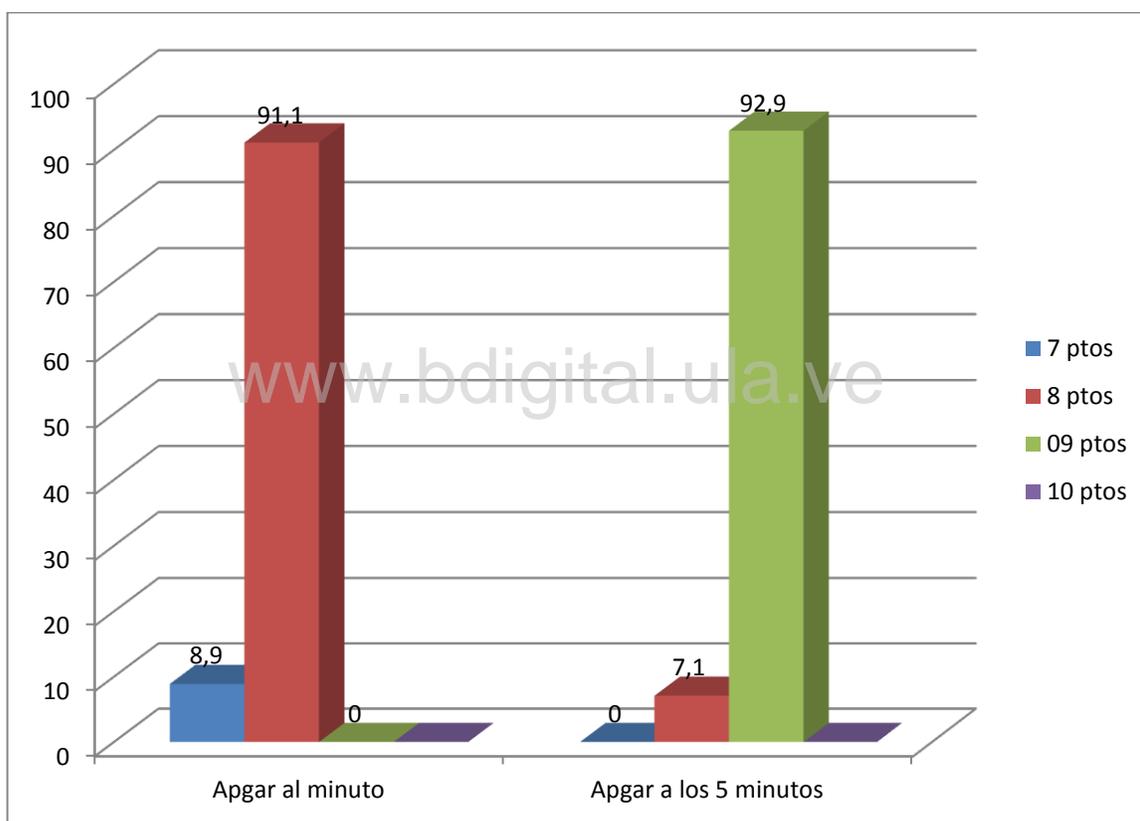
Fuente: Autor, 2013

Gráfico N° 1. Distribución de casos según puntaje de Apgar



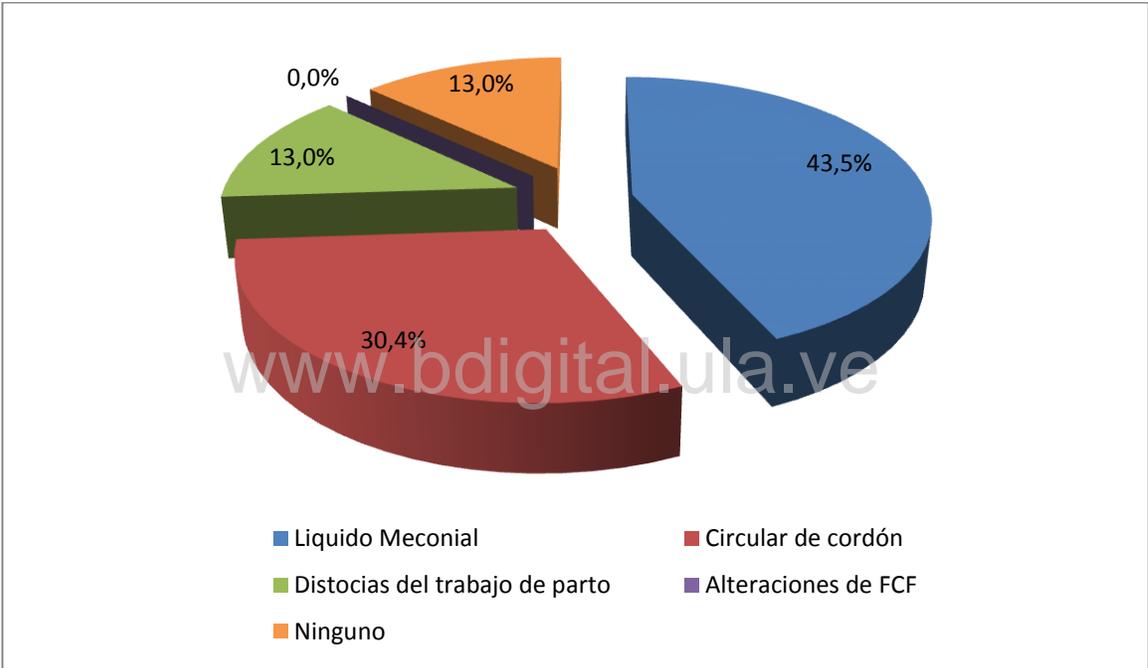
Fuente: Autor, 2013

Gráfico N° 2. Distribución de controles según puntaje de Apgar



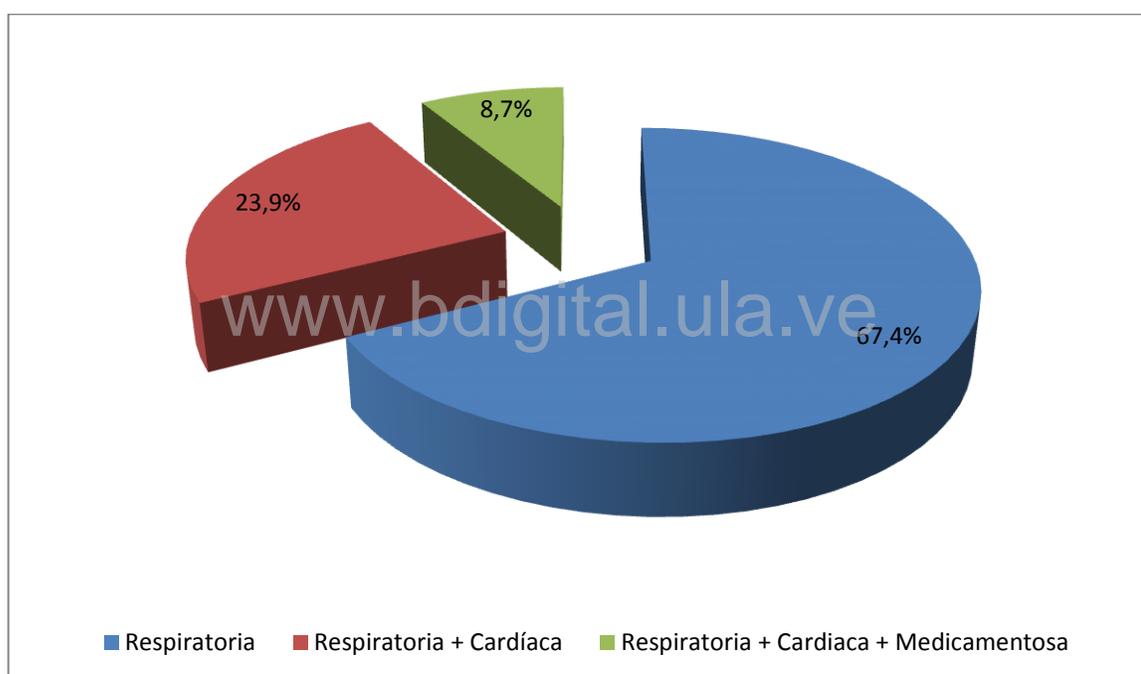
Fuente: Autor, 2013

Grafico N° 3. Distribución de casos según la presencia de eventos de riesgo anteparto



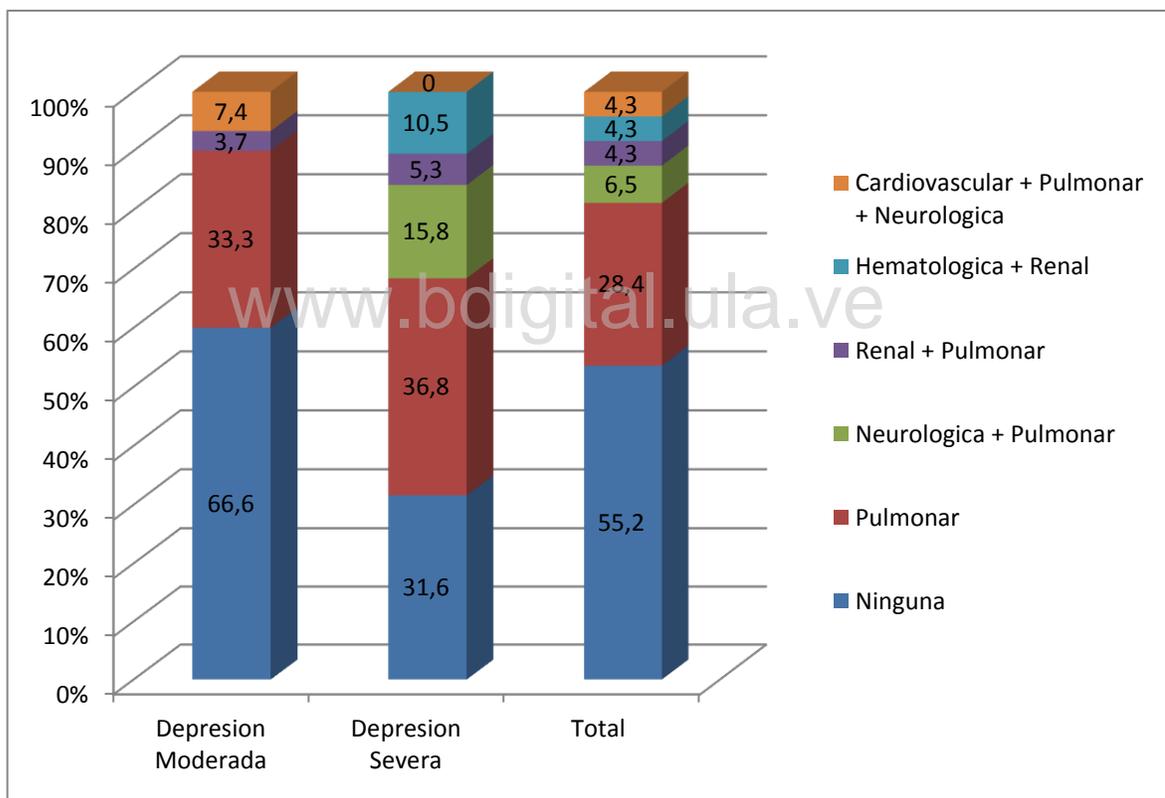
Fuente: Autor, 2013

Gráfico N° 4. Distribución de casos según tipo de reanimación



Fuente: Autor, 2013

Gráfico N° 5. Distribución de casos según disfunción orgánica documentada y depresión neonatal.



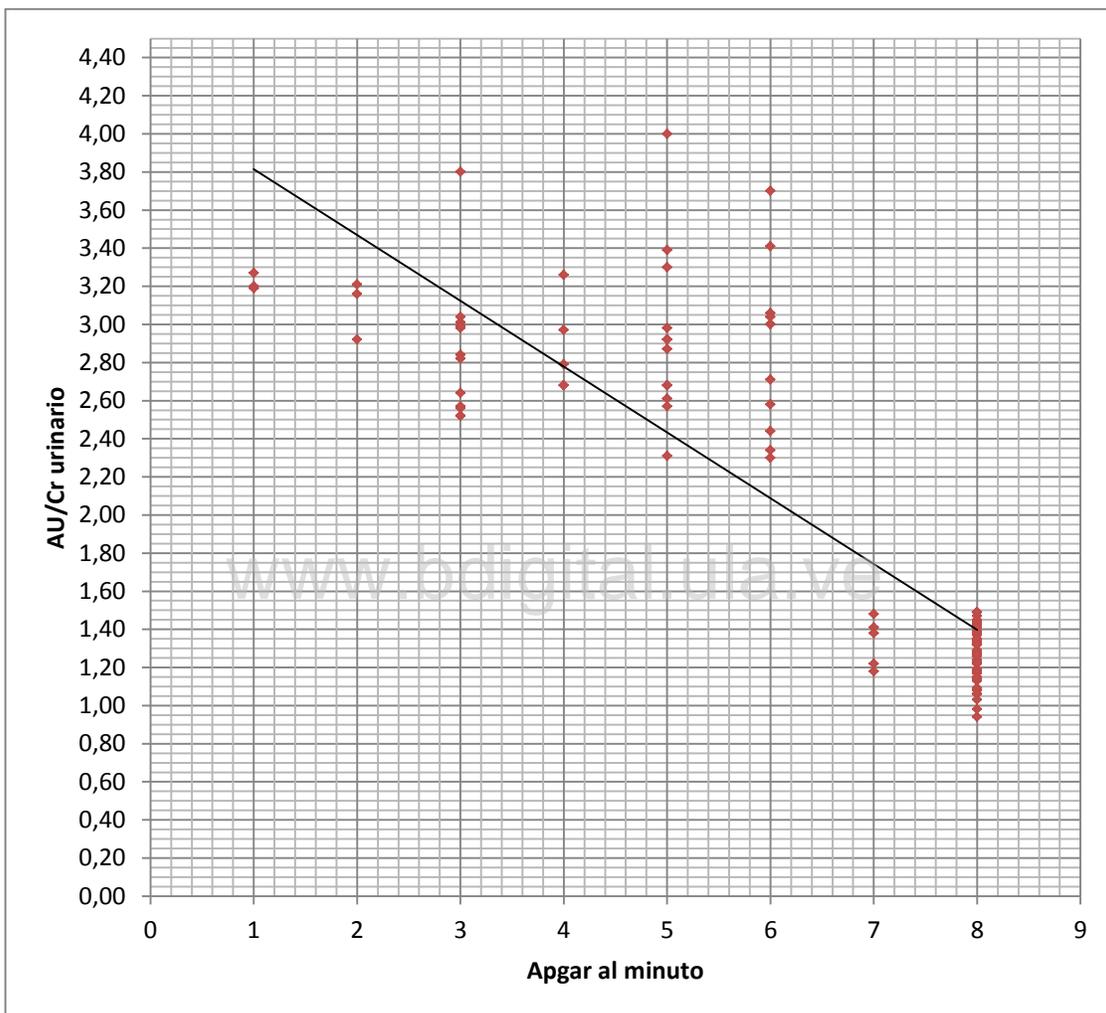
Fuente: Autor, 2013

Tabla N° 2. Valores de Ácido úrico, Creatinina y Relación AU/Cr urinaria en casos y controles.

	Casos	Controles	p
	n=46	n=56	
AU urinario	127,26 ± 32,80	51,37 ± 7,04	<0,00001
Cr urinaria	43,62 ± 8,89	40,59 ± 4,06	0,04
AU/Cr urinario	2,91 ± 0,37	1,27 ± 0,14	<0,00001

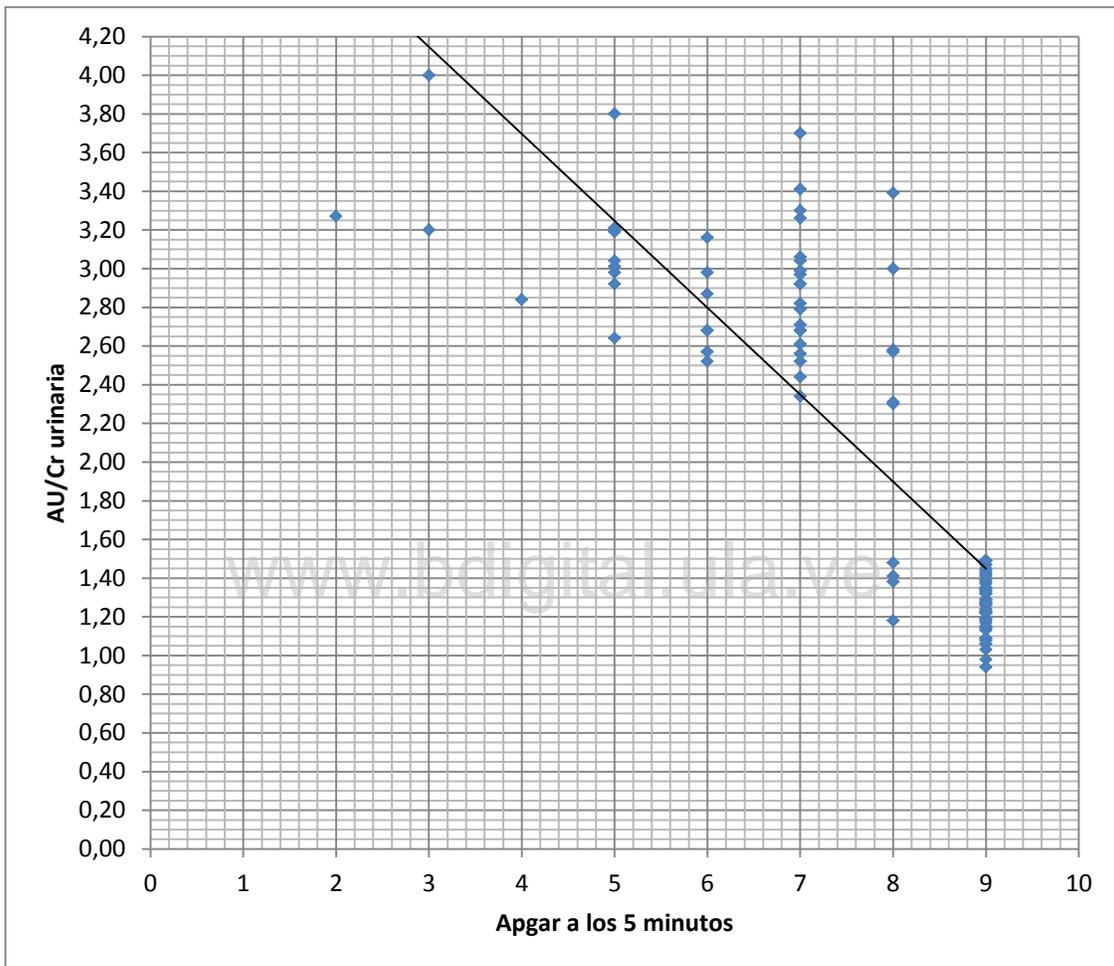
Fuente: Autor, 2013

Gráfico N° 6. Correlación entre AU/Cr urinario y Apgar al minuto.



Fuente: Autor, 2013

Gráfico N° 7. Correlación entre AU/Cr y Apgar a los 5 minutos.



Fuente: Autor, 2013

Tabla N° 3. Distribución de los casos según el número de criterios de asfixia perinatal presentes y AU/Cr urinario

N° de criterios de asfixia	n (%)	AU/Cr urinario	p
0	24 (52,2)	2,72±0,27	<0,00001
1-2	20 (43,5)	3,10±0,37	<0,00001
≥3	2 (4,3)	3,23±0,03	0,001

Fuente: Autor, 2013

Tabla N° 4. Hallazgos de gasometría arterial en RN con depresión neonatal.

	Depresión moderada	Depresión severa	p
	n=27	n=18	
pH	7,27 ± 0,06	7,08 ± 0,13	<0,00001
HCO₃	13,3 ± 2,48	10,5 ± 1,94	<0,00001
Déficit de bases	-11,3 ± 2,38	-14,5 ± 3,54	0,002

Fuente: Autor, 2013

Tabla N° 5. Hallazgos de ultrasonido renal en casos y controles.

	Casos	Controles	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	43 (95,6)	31 (96,9)	74 (96,1)
Pielectasia Renal Derecha	0 (0)	1 (3,1)	1 (1,3)
Hidronefrosis Izquierda	1 (2,2)	0 (0)	1 (1,3)
Enfermedad Parenquimatosa Renal Difusa	1 (2,2)	0 (0)	1 (1,3)
Total	45 (100)	32 (100)	77 (100)

Fuente: Autor, 2013

4. Discusión.

La AP es una de las complicaciones más devastadoras asociadas con el proceso de parto, y su naturaleza multifactorial hace difícil su definición.²⁰ La presencia de depresión neonatal en estos pacientes, definida como la transición prolongada del ambiente intrauterino al extrauterino, evidenciada por baja puntuación de Apgar (≤ 6) al 1° y 5° minuto del nacimiento,²¹ constituye un dato importante a tener en cuenta, aunque por sí sola no es útil para el diagnóstico, pues la mayoría de los RN con depresión severa al minuto del nacimiento tiene mejor puntaje de Apgar al 5° minuto como resultado de las maniobras de reanimación.

Los resultados de este trabajo siguen esa tendencia, aunque difieren ligeramente de los encontrados por Moraes y cols,²² en cuya muestra de RN con depresión severa al minuto, 8% presentaban todavía depresión severa a los 5 minutos, 60% depresión moderada y 32% estaban vigorosos. Esta diferencia puede ser explicada por la variabilidad en la calidad de la reanimación, la disponibilidad de recursos de cada país, así como la experiencia del examinador.

Un porcentaje importante de estos pacientes (87%) presentó algún tipo de evento de riesgo anteparto/intraparto, similar a lo reportado en la literatura.⁴ El líquido amniótico teñido de meconio fue el evento más frecuente, dato que coincide con los hallazgos de Moraes²² y Lin.²³

La severidad de las secuelas que pueden presentar a largo plazo los niños que sobreviven a la AP, ha motivado la búsqueda de marcadores bioquímicos que permitan identificar tempranamente a estos pacientes. La determinación de AU/Cr urinario ha cobrado

importancia en el diagnóstico de AP, pues la excreción de productos de la degradación del ATP, como el AU, se incrementa posterior a estados de hipoxia-isquemia y reperfusión.^{1,3,11,14} Los resultados de este trabajo muestran un incremento significativo de AU/Cr urinario en RN a término con Apgar ≤ 6 a los 5 minutos, al compararlo con los controles ($p < 0,0001$). Esto concuerda con lo reportado por otros autores, aunque el valor absoluto de AU/Cr urinario en casos y controles varía entre una población y otra.^{1,3, 11, 15-17} También se encontró una fuerte correlación negativa entre AU/Cr urinario y Apgar al minuto ($r = -0,86$) y a los 5 minutos ($r = -0,83$); similar a los hallazgos de Dong y cols.²⁴

Cabe destacar que aun cuando el 95,7% de los casos no cumplieron todos los criterios de la AAP para el diagnóstico de asfixia perinatal, en todos ellos el valor de AU/Cr urinario era 2-3 veces superior al valor promedio observado en el grupo control, lo cual parece indicar que un alto porcentaje de RN con depresión neonatal pero sin criterios de asfixia ya muestra cambios incipientes sugestivos de algún evento hipóxico.

Varios investigadores proponen la determinación de AU/Cr urinario como una prueba sencilla y útil para el diagnóstico temprano de AP. Por el contrario, Tekgul y cols,²⁵ sugieren que la determinación de interleukina 6 en líquido cefalorraquídeo (LCR) es superior a AU/Cr urinario como herramienta para el diagnóstico de AP y predecir EHI, sin embargo, comparada con AU/Cr urinario, es una prueba muy invasiva y costosa para ser utilizada de rutina en nuestro medio. Otros marcadores bioquímicos propuestos para el diagnóstico de AP incluyen: lactato, hipoxantina, isoenzima cerebral de creatinina fosfoquinasa, enolasa, aminoácidos excitatorios, eritropoyetina y vasopresina, en suero o LCR, pero éstos han mostrado mayor utilidad como objetivos de investigación y no están disponibles en la mayoría de los centros de salud.^{21,26}

La disfunción multiorgánica se documentó en el 19,4% de los casos, siendo la afección pulmonar la más frecuente, a diferencia de lo reportado por la literatura, donde la afección neurológica y renal se describen clásicamente como las más frecuentes.^{4,18,20}

El conocimiento del estado ácido básico al nacimiento, o durante la primera hora de vida, es de vital importancia para conocer la gravedad de la injuria, realizar el pronóstico y guiar el tratamiento. El pH <7 en arteria umbilical se relaciona con manifestaciones neurológicas y mayor compromiso sistémico.^{22,23} Dentro de las limitaciones de este trabajo, no se logró obtener la gasometría arterial de cordón umbilical en los RN estudiados, así que el estado ácido base del grupo de casos se obtuvo con la primera gasometría de punción arterial posterior a su ingreso en la unidad de alto riesgo neonatal. En estos pacientes se observó significativamente menor pH y mayor déficit de bases en el grupo de RN con depresión severa, en comparación con el grupo de RN con depresión moderada. Sólo 66,6% de los RN que cursaron con pH <7 al momento de su ingreso, cumplieron todos los criterios restantes para el diagnóstico de asfixia perinatal (4,3% de los casos).

Dentro de los hallazgos de ultrasonografía renal en RN asfícticos se describe aumento de la ecogenicidad renal como resultado del incremento de la producción de AU, y el subsecuente depósito de éste en los túbulos renales,⁸ sin embargo, en la población estudiada no se encontraron alteraciones ecográficas de este tipo, lo cual podría deberse a que los RN estudiados tenían función renal conservada, y que el evento hipóxico no fue tan severo como para desencadenar el depósito de AU a nivel renal.

El diagnóstico certero de AP no es fácil, dada la diversidad de criterios propuestos para hacerlo, pero la adopción de criterios simplificados adaptados a la realidad de cada región podría contribuir a realizar un diagnóstico oportuno y a la vez, mejorar la calidad de atención de estos pacientes.

www.bdigital.ula.ve

5. Conclusiones

- Los eventos de riesgo anteparto observados en el grupo de RN con depresión neonatal corresponden en orden de frecuencia a: líquido amniótico meconial, circular de cordón y distocias del trabajo de parto.
- Se observaron diferencias significativas entre los valores de pH, HCO_3 y déficit de bases en RN con depresión moderada y severa.
- La disfunción multiorgánica no fue constante en todos los casos, pero fue más frecuente en el grupo de RN con depresión severa.
- El valor de AU/Cr urinario en RN con depresión neonatal es significativamente mayor al observado en el grupo de RN sin ésta.
- Existe una fuerte correlación negativa entre el valor de AU/Cr urinario y el Apgar en los primeros 5 minutos de vida.
- La determinación de AU/Cr urinario en las primeras 24 horas de vida, es una prueba sencilla y altamente sensible que mostró tener utilidad como elemento diagnóstico para la identificación temprana de RN a término con riesgo de asfixia perinatal.

6. Referencias bibliográficas

1. Mahmoud R, El Abd D. Urinary uric acid/creatinine ratio in term infants with perinatal asphyxia. *Kasr El Aini Med J* 2009; 15(5): 7-12.
2. Azra Haider B, Bhutta Z. Birth Asphyxia in Developing Countries: Current Status and Public Health Implications. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006; May/June:178-188.
3. Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H. Correlation between Apgar score and urinary uric acid to creatinine ratio in perinatal asphyxia. *Indian J Clin Biochem* 2008; 23(4): 361-364.
4. Vargas Origel A. Asfixia Perinatal. En: Rodríguez Weber MA. (Ed). *Neonatología Clínica*. Mexico: McGraw-Hill interamericana; 2004. P.457-462.
5. Huang CC, Wang ST, Chang YC, Lin KP, Wu PL. Measurement of the urinary lactate: creatinine ratio for the early identification of newborn infants at risk for hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 1999; 341: 328-335.
6. American academy of Pediatrics. Use and abuse of the Apgar score. *Pediatrics* 1996; 98(1): 141-142.
7. Jain L, Vidyasagar D. the value of Apgar scores. *Indian J Pediatr* 1987; 54: 679-684.
8. Ashraf M, Nazir A. Javed C, Riyaz S. Acute renal failure: nephrosonografic finding in asphyxiated neonates. *Saudi J Dis Transpl* 2011; 22(26): 1187-1192.
9. Talosi G, Streitman K, Suranyi A, Pinter S, Horvath I, Mulugeta Z. The posible role of uric acid in renal hyper-echogenicity in neonatal hypoxic acute shock. *J Perinat Med* 1996; 24(6): 693-7.

10. Gottlieb RP, Roeloffs S, Galler-Rimm G, Gross GW. Transient renal insufficiency in the neonate related to hyperuricemia and hyperuricosuria. *Child Nephrol Urol* 1991; 11(2): 111-4.
11. Erdag GC, Vitrinel A. Can urinary uric acid/creatinine ratio be used as an additional marker for neonatal asphyxia? *International Pediatrics* 2004; 19(4): 217-219.
12. Passwell JH, Modan M, Brish M, Orda S, Boichis H. Fractional excretion of uric acid in infancy and childhood: index of tubular maturation. *Arch Dis Child* 1974; 49:879-882.
13. Manzke H, Dorner K, Grunitz J. Urinary hypoxanthine, xanthine, and uric acid excretion in newborn infants with perinatal complications. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66(6): 713-717.
14. Mehes K, Horvath I, Szakolczai I. Uric acid in a single urine sample from neonates with perinatal hypoxia. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1981; 22(1-2): 43-47.
15. Bader D, Gozal D, Weinger-Abend M, Berger A, Lamir A. Neonatal urinary uric acid/creatinina (correction of creatinine) ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr* 1995; 154(9): 747-749.
16. Akisu M, Kultursay N. Value of the urinary uric acid to creatinine ratio in terms infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40(1):78-81.
17. Chen HJ, Yau KI, Tsai KS. Urinary uric acid/creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. *J Formos Med Assoc* 2000; 99(10): 771-774.
18. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. *Neonatología*. 5ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
19. Vento-Torres M, Iriondo Sanz M. Asfixia Perinatal. En: Cruz-Hernández M. (Ed). *Nuevo Tratado de Pediatría*. Barcelona: Editorial Océano; 2011, pp. 128-134.

20. Klein JM. Multiorgan Sistem Failure from Perinatal Asphyxia. Iowa Perinatal Letter 2005; 25(1):1-4.
21. Shashidhara SY. Study of Urinary Uric Acid and Creatinine Ratio as a Marker of Neonatal Asphyxia [Tesis doctoral]. Bangalore: Rajiv Gandhi University of Health Sciences; 2011.
22. Moraes M, Silvera F, Borbonet D, Turrelles A, Vergara A, bustos R. Atención neonatal del recién nacido deprimido severo de término. Arch Pediatr Urug 2005; 76(3): 202-209.
23. Lin MH, Chou HC, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS. Early serum Biochemical Marker and Clinical Outcomes in Term Infants with Perinatal Asphyxia or Low Apgar Scores. Clin Neonatol 2008; 15(1): 10-15.
24. Dong WB, Hang YL, Chen HY, Tang ZH, Chen SQ, Wang XY, et al. Change of the Urinary Uric Acid/Creatinine Ratio in Neonates with Asphyxia. Chinese J Contemp Pediatr 2002;4(5):365-366.
25. Tekgul H, Yalaz M, Kutukculer N, Kose T. Value of Biochemical Markers for Outcome in Term Infants with Asphyxia. Pediatr Neurol 2004; 31(5):326-332.
26. Ghotbi N, Najibi B. Measurement of the Urinary Lactate/Creatinine Ratio for Early Diagnosis of the Hipoxic-Isquemic Encefalopathy in Newborns. Iran J Pediatr 2010; 20(1):35-40.

ANEXO N° 1

Ficha de recolección de datos

RELACIÓN ACIDO ÚRICO/CREATININA URINARIA COMO MARCADOR DE ASFIXIA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO CON DEPRESIÓN NEONATAL

Paciente: _____ N° Historia clínica: _____

Madre: _____ Telf contacto: _____

Fecha de nacimiento: _____ Ubicación: _____

Edad gestacional (semanas) **Edad cronológica (horas)**

Peso al nacer (gramos)

Género: 1. Masculino 2. Femenino

Tipo de Parto: 1. Vaginal 2. Cesárea emergencia 3. cesárea electiva

Eventos de riesgo anteparto:

1. Ninguno 2. Líquido meconial 3. Taquicardia fetal 4. Bradicardia fetal 5. Circular de cordón 6. Distocias de trabajo de parto

Reanimación:

1. Ninguna 2. Respiratoria 3. Cardíaca 4. Respiratoria + cardíaca 5. Medicamentosa

Manifestaciones clínicas/paraclínicas de asfixia:

Puntaje de Apgar: Al minuto A los 5 minutos

Disfunción multiorgánica: 1. No 2. Si

Renal Pulmonar Cardiovascular Neurológica Hematológica

Descripción: _____

Hallazgos bioquímicos:

Ácido úrico urinario creatinina urinaria AU/Cr

Gasometría: pH HCO₃ Exceso de bases

Hallazgos imagenológicos:

Ultrasonido renal: 1. Normal 2. Anormal: _____

Ultrasonido transfontanelar: 1. Normal 2. Anormal: _____

ANEXO N° 2

Consentimiento informado

Por medio de la presente autorizo la participación de mi representado en el trabajo de investigación titulado: **Relación ácido úrico/creatinina urinaria como marcador de asfixia en recién nacidos a término con depresión neonatal**, que se llevará a cabo por los investigadores: Dra. Alby Salazar (Médico Residente de Pediatría) y Dr. Eliexer Urdaneta Carruyo (Tutor clínico/Nefrólogo Pediatra). Certifico además que se me ha explicado de forma suficiente, amplia y comprensible, los procedimientos a realizar durante la investigación, así como los posibles beneficios para mi representado, de su participación en la misma.

Mérida, a los _____ días del mes de _____ del año _____

Representante del paciente _____ C.I : _____

Firma del representante: _____