Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

Valoración de la función renal en la práctica clínica

Autores: Domínguez Gómez, Álvaro; Lajarín Cuesta, Marta.

Tutor: Montojo Guillén, Cristóbal

Convocatoria: Junio 2016

ÍNDICE

1. Resumen.....1
2. Introducción.....2
3. Objetivos.....8
4. Material y métodos.....8
5. Resultados y discusión.....8
   5.1. Estimando la tasa de filtración glomerular en adultos.....8
   5.2. Casos especiales.....11
   5.3. Pacientes con peso corporal diferente a su peso ideal.....11
   5.4. Pacientes con bajos niveles de creatinina sérica.....11
   5.5. Pacientes con amputaciones.....12
   5.6. Pacientes con insuficiencia renal.....13
   5.7. Pacientes con insuficiencia renal crónica.....14
   5.8. Pacientes con la funcion renal inestable.....14
   5.9. Pacientes en dialisis.....14
   5.10. Pacientes con enfermedad hepática.....15
   5.11. Pacientes pediátricos.....15
   5.12. Pacientes con obesidad mórbida.....16
6. Conclusiones.....18
7. Bibliografía.....19

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

RESUMEN

La función principal del riñón es mantener un medio interno estable mediante la retención selectiva o eliminación de agua, electrolitos y otros solutos. Es importante que conozcamos cuál es la función renal de un paciente en la práctica clínica, y para ello tomamos la tasa de filtración glomerular (TFG) como indicador de su calidad. Calcular esta tasa de filtración de manera exacta se hace imposible, por lo que en su lugar la estimamos. Lo hacemos a través de los valores de aclaramiento y concentración sérica de unos marcadores de filtración, entre los cuales el aclaramiento de creatinina y la creatinina sérica son los más destacados, aunque recientes estudios destacan la cistatina C sérica como un posible marcador más preciso en un futuro próximo, en combinación con la creatinina sérica. El rango normal de TFG es de alrededor de 130 ml/min por 1,73m^2 de superficie corporal en hombres, y 120 ml/min en mujeres. Los valores normales de TFG variarán según la edad, sexo y condición del paciente, y con ello, también la forma de estimar la tasa de filtración.

En la práctica clínica con pacientes adultos, la ecuación más usada es la de Cockcroft-Gault. Se desarrolló en 1973, está altamente contrastada y se utiliza en prácticamente todo tipo de pacientes. Su principal limitación es que no está ajustada a la superficie corporal del sujeto. La ecuación de Jelliffe es otra ecuación general que sí está adaptada a la superficie corporal, pero no se considera que sea tan precisa como la ecuación de Cockcroft-Gault.

En un estudio de la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal, se desarrolla una ecuación bajo el mismo nombre, la cual se basa en cuatro pilares fundamentales: edad, creatinina sérica, sexo y raza. Esta ecuación se desarrolló con la idea de hacer un ajuste de dosis preciso en pacientes con insuficiencia renal, pero no está suficientemente validada en este campo. De esta surge la ecuación CKD-EPI, con los mismos cuatro pilares, que pretendía permitir una estimación precisa de TFG, pero actualmente no se recomienda su uso.

Existen otras fórmulas a destacar, como la de Salazar-Corcoran, usada para estimar la TFG en obesos mórbidos, o la ecuación de Schwartz, para pacientes pediátricos. Por último, en otros tipos de pacientes como aquellos con miembros amputados, enfermos hepáticos, con la función renal inestable, edad muy avanzada, aquellos con lesiones de médula… Se realizan cambios sobre las fórmulas existentes para adaptarlas a sus situaciones particulares.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

INTRODUCCIÓN

Para entender el concepto de estimación de la tasa de filtrado glomerular y su aplicación en la actualidad, se deben conocer, previamente, una serie de conceptos básicos sobre la anatomía, fisiología y función renal.

El riñón desempeña una función esencial en la homeostasia eliminando sustancias de desecho, manteniendo la constancia del volumen plasmástico, la osmolalidad del plasma así como la concentración de diferentes electrolitos[(1)].

Desde un punto de vista estructural, en el riñón se observan dos zonas: corteza y médula. Las unidades funcionales del riñón son las nefronas, que se encuentran incluidas en tejido conjuntivo (intersticio). En los seres humanos, hay aproximadamente un millón de nefronas. El número de nefronas se establece durante el desarrollo prenatal; después del nacimiento, las nuevas nefronas no se pueden desarrollar, y una nefrona perdida no puede ser reemplazada[(2)].

Cada nefrona está formada por: el corpúsculo renal, que es la unidad filtradora y depuradora del plasma sanguíneo (primera etapa en el proceso de formación de la orina), y un largo y retorcido túbulo, que conduce y modifica la composición del líquido filtrado hasta un conducto colector. El corpúsculo renal está formado por un ovillo de capilares, situado entre la arteriola aferente y la eferente, denominado glomérulo, y una cavidad hueca denominada cápsula de Bowman, en la que protruye el glomérulo y cuya luz se continúa con la de los túbulos. La superficie de filtración glomerular está formada por tres elementos: el endotelio vascular, la membrana basal glomerular y el epitelio de la cápsula de Bowman[(2)].

Según la ubicación de los corpúsculos renales dentro de la corteza, se pueden clasificar las nefronas en tres tipos: superficial, medias y yuxtamedulares. Los túbulos renales constan de túbulo proximal, el asa de Henle o túbulo intermedio, el túbulo distal y los tubos colectores[(3)]. (Figura 1).

El rinón recibe un considerable aporte sanguíneo, que es ultrafiltrado en los glomérulos, modificándose su composición en los diferentes segmentos tubulares, principalmente por reabsorción y con menos frecuencia por secreción. La arteria renal, después de entrar en el seno renal y ascendiendo radialmente hacia la corteza, se ramifica sucesivamente en arterias interlobulares, arciformes e interlobulillares, hasta surgir las arteriolas aferentes de los glomérulos. Los glomérulos son drenados por las arteriolas eferentes[(2)].

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

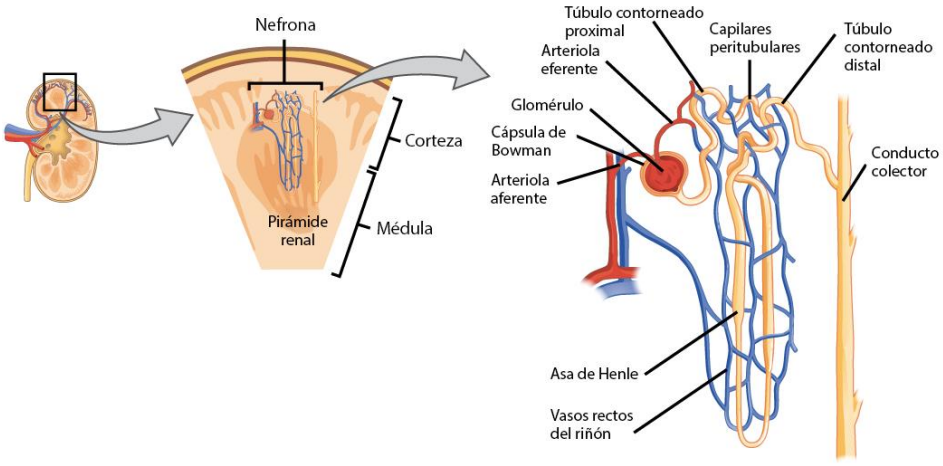


Figura 1. Estructura de una nefrona.

La función principal del riñón es la formación de la orina, la cual contribuye a mantener un medio interno estable gracias a la retención selectiva o eliminación de agua, electrolitos y otros solutos. Esto se logra mediante tres procesos:

1. *Filtración* de la sangre circulante a través de los glomérulos para formar un ultrafiltrado de plasma en la cápsula de Bowman.
2. *Reabsorción* selectiva, desde el fluido tubular hacia la sangre, a través de las células que recubren el túbulo renal.
3. *Secreción* selectiva, desde el capilar peritubular de la sangre al fluido tubular.

La filtración glomerular depende de tres factores: el tamaño, la forma molecular y la carga del soluto. Los pequeños solutos (p.ej. iones, urea) y moléculas con un radio menor de 2 nm atraviesan libremente la barrera glomerular. Sin embargo, sustancias con un radio superior a 4 nm no se filtran en absoluto. Además del tamaño, la morfología de las moléculas también es otro factor limitante, siendo el límite de poro 42 nm. Dado que las células de la cápsula de Bowman están cargadas negativamente, los aniones tienen limitada la filtración (especialmente las proteínas) y los cationes las atraviesan con más facilidad[3].

A nivel de un único glomérulo, la Tasa de Filtración Glomerular para una Única Nefrona funcional (TFGUN) depende de varios factores que se expresan en la siguiente fórmula[3]:

$$\textbf{Tasa de Filtración Glomerular} = K_f\,[(P_{CG} - P_{CB}) - (\pi_{cg}\,\pi_{cb})]$$

Donde: - K_f es el coeficiente de ultrafiltración

- P_{CG} es la presión hidrostática del capilar glomerular (~ 45 mmHg)

- P_{CB} es la presión hidrostática de la cápsula de Bowman (~ 10 mmHg)
- π_{cg} es la presión oncótica del capilar glomerular (~ 25 mmHg)
- π_{cb} es la presión oncótica de la cápsula de Bowman (0 mmHg)

Por tanto, la TFGUN está determinada por el producto de la presión y el coeficiente de ultrafiltración, dependiendo este último de la superficie disponible para la filtración y la conductividad hidráulica de las membranas glomerulares. La presión neta de ultrafiltración es de aproximadamente 10 mmHg en el extremo aferente del penacho capilar[4]. Como la filtración del plasma se realiza a lo largo de los capilares glomerulares, las proteínas se concentran y la presión oncótica capilar glomerular (π_{gc}) aumenta[3]. (Figura 2)

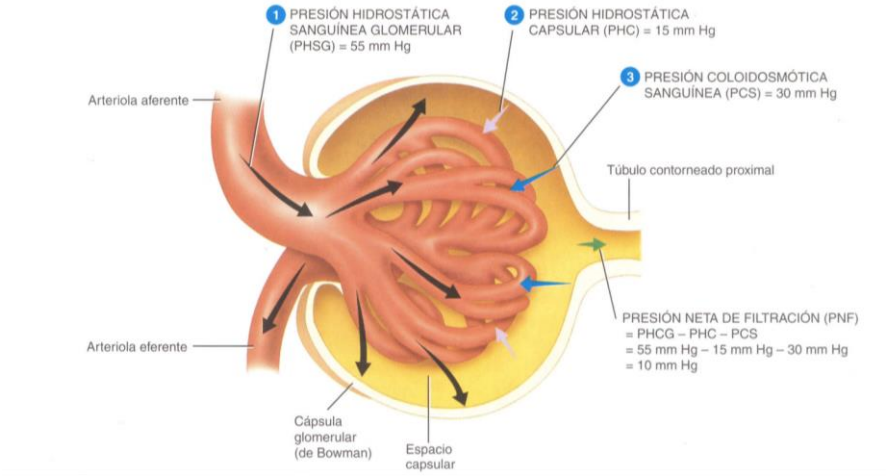


Figura 2. Filtración glomerular

La Tasa de Filtración Glomerular (TFG) total es la suma de las TFG de las nefronas funcionales. Cuando una de estas nefronas se ve afectada por alteraciones hemodinámicas o por daños estructurales, el riñón se adapta a esta lesión y su función la llevan a cabo el resto de nefronas mediante un mecanismo compensatorio hipertrofiante o hiperfiltración compensatoria [5]. Así pues, la TFG total permanece relativamente normal a pesar de una disminución en el funcionamiento de las nefronas, siendo la TFG total dependiente del número de nefronas y de la TFG de cada nefrona. Esto significa que la tasa de filtración glomerular es un producto de la tasa media de filtración de cada nefrona multiplicado por el número de nefronas en ambos riñones [6].

Por su enorme variabilidad, medir la Tasa de Filtración Glomerular de manera exacta se hace imposible. Debido a ello en lugar de medirla, se estima. Esta estimación se hace mediante la

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

evaluación del aclaramiento renal o a partir de la medida de la concentración sérica de productos de desecho endógenos, habitualmente eliminados por procesos de filtración (p.ej. urea y creatinina)[4].

El aclaramiento renal de cualquier sustancia no metabolizada por los riñones, es el volumen de plasma necesario para proporcionar la cantidad de la sustancia excretada en la orina por unidad de tiempo[7]. Se trata de un volumen virtual que puede expresarse matemáticamente así:

$$\mathbf{C_y = U_y / P_y \times V}$$

Donde: - C_y es el aclaramiento renal de una determinada sustancia
- U_y y P_y son la concentración de dicha sustancia en orina y plasma
- V es la tasa de flujo de orina o vol/min

Si una sustancia se filtra libremente por los glomérulos, no se reabsorbe ni es secretada en el túbulo, su aclaramiento renal es igual a la TFG, es decir, el aclaramiento renal que mide el volumen de plasma que se filtra a través de los glomérulos por unidad de tiempo es la TFG [3]. Para las sustancias que se filtran y se secretan, la eliminación urinaria es superior a la TFG; y para las sustancias que se filtran y se reabsorben, la eliminación urinaria es menor que la TFG[6].

En la práctica clínica, el estándar de oro sería la medida de aclaramiento urinario de un marcador que considerásemos "ideal", el cual[7]:

- Se filtra de manera libre en el glomérulo.
- Se presenta en plasma a una concentración estable.
- No se reabsorbe, no se secreta y no se metaboliza en el riñón.

El primer marcador exógeno de filtración y que sigue siendo la referencia para evaluar a otros marcadores, es la inulina. Sin embargo, esta técnica es complicada y sólo se utiliza en investigación. Sustancias exógenas alternativas incluyen iothalamato, iohexol, ácido etilendiaminotetraacético y ácido dietilentriaminopentaacético, a menudo quelado con radioisótopos para facilitar la detección[8].

Los marcadores de filtración endógenos son sustancias que se generan en el cuerpo a una velocidad relativamente constante y son eliminados en gran medida por filtración glomerular, aunque también pueden someterse a la reabsorción o secreción. Estos marcadores incluyen

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

metabolitos de bajo peso molecular y proteínas de suero[7]. El aclaramiento urinario de estos marcadores endógenos se puede calcular a partir de una muestra de orina cronometrada y una sola medición de la concentración sérica. Si el nivel de suero no es constante durante la recogida de orina, como en la enfermedad renal aguda o cuando la función renal residual se evalúa en los pacientes de diálisis, es necesario obtener muestras de sangre adicionales durante la recogida de orina para estimar la concentración media de suero. [9]

La creatinina es el marcador de filtración endógena de uso más frecuente en la práctica clínica. La urea se utilizaba ampliamente en el pasado, y en la actualidad la cistatina C parece prometedora[10]. Para todos estos marcadores, el nivel de plasma del marcador se relaciona con la recíproca del nivel de la TFG, pero el nivel de plasma también se ve influido por la generación, la secreción tubular y reabsorción, y la eliminación extrarrenal; estos se denominan colectivamente "no determinantes de TFG " de la concentración plasmática[7]. El aclaramiento de creatinina normalmente se determina usando la sangre venosa para conocer los niveles de creatinina sérica, y una recolección de orina durante 24 horas. En la práctica, podemos encontrarnos con varios problemas que pueden comprometer la utilidad de esta medida. Los túbulos renales excretan creatinina de manera autónoma, lo que puede desvirtuar sus niveles, porque se mide más de lo que realmente se está filtrando, sobreestimando así la TFG, sobre todo en aquellos pacientes que padezcan una insuficiencia crónica. Una medida precisa del aclaramiento de creatinina además requiere tomas de muestra de orina completa y cuidadosamente programadas. Si no se realizasen bien estas medidas, los resultados se podrían desvirtuar aún más. Para corregir este tipo de errores, se pueden realizar medidas repetidas del aclaramiento de creatinina, si bien es un método muy tedioso y que consume gran cantidad de tiempo. Factores como la producción normal de creatina en el cuerpo, la eliminación extrarrenal de la misma, y la ya comentada excreción tubular de creatinina, son procesos individuales que varían mucho de un individuo a otro, lo que hace que no podamos determinar de manera precisa a qué niveles la creatinina sérica pasa de ser normal a anormal, ya que en cada grupo de pacientes será distinto, y dentro de cada grupo, varía en cada sujeto. Además, los ensayos para medir la creatinina sérica varían entre todos los laboratorios, dando diferencias en las estimaciones de TFG para el mismo paciente según cómo se mida. Debido a estas diferencias, consideramos que la TFG tiene que reducirse a la mitad de los niveles normales para que la concentración de creatinina sérica suba por encima de los valores normales [4].

Numerosos estudios han encontrado que los niveles de cistatina C en suero son una mejor estimación de la TFG que sólo la concentración de creatinina sérica. Esto es debido a que a la

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

cistatina C no le afectan tanto los factores de edad, sexo o raza. Sin embargo, la cistatina C o ecuaciones basadas en la cistatina C, no son más precisas que las ecuaciones de estimación basadas en la creatinina, debido a la variación en los no determinantes de TFG de cistatina sérica. Varios estudios, sin embargo, han demostrado que las ecuaciones que combinan estos dos marcadores de filtración con la edad, el género y la raza parecen ser más precisos que las ecuaciones que utilicen cualquier marcador solo[9]. Existen diversas ecuaciones diferentes que han aparecido durante los años, que nos ayudan a calcular de manera aproximada la TFG, pero todas ellas presentan limitaciones cuando se llevan a la práctica y nunca serán precisas al 100%.[4]

La TFG es un indicador de la función renal, ya que describe la velocidad de flujo de fluido filtrado a través del riñón. Una disminución de la TFG es una señal de insuficiencia renal. Si esta disminución es de forma continuada, es un signo específico para el diagnóstico de insuficiencia renal crónica (IRC), la cual está definida por un nivel de TFG<60ml/min/1,73m^2, valor ya corregido según la superficie corporal, además de por los indicadores de daño renal que pueda presentar el paciente. Los niveles de TFG, además de indicarnos la presencia de la enfermedad, también determinan su gravedad y la intensidad de los signos y síntomas. [6]

El rango normal de TFG es de aproximadamente 130 ml/min por 1,73m^2 de superficie para los hombres y 120 ml/min por 1,73m^2 para las mujeres. Los valores normales de TFG varían considerablemente según la edad (disminuye con la edad), sexo, superficie corporal, actividad física, dieta, el tratamiento farmacológico y estados fisiológicos (como el embarazo) de cada paciente[4]. Para normalizar la función del riñón según las diferencias en su tamaño, que es proporcional al tamaño del cuerpo, la TFG se ajusta por área de superficie corporal, calculado a partir de la altura y el peso. Incluso después de este ajuste, es aproximadamente un 8% mayor en los hombres jóvenes que en las mujeres y disminuye con la edad; la tasa media de disminución es de aproximadamente 0,75 ml/min/año después de los 40 años[4]. Durante el embarazo, aumenta en un 50% en el primer trimestre y vuelve a la normalidad inmediatamente después del parto. La TFG tiene una variación diurna y es un 10% inferior a la medianoche en comparación con la tarde. Dentro de un individuo, la TFG es relativamente constante en el tiempo, sin embargo varía considerablemente entre las personas, incluso después de ajustarla por las variables conocidas. [9]

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo principal hacer una revisión bibliográfica sobre los diferentes métodos para la valoración de la función renal en términos de Tasa de Filtración Glomerular en pacientes con diferentes situaciones clínicas. Como objetivo secundario, crear una herramienta de rápida consulta con aplicación clínica por ejemplo para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal o para la dosificación de fármacos adaptada a cada situación clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha procedido a realizar una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas relacionadas con el estudio de la tasa de filtración glomerular y sus posibles métodos de estimación, seleccionando aquellos en los que se evalúan las limitaciones de las ecuaciones clásicas, aquellos que tratan estudios recientes con avances en el estudio de la función renal, revisando también bibliografía referente al riñón como órgano, su fisiología y anatomía, y cómo estudiamos su funcionamiento. Como bases de datos de consulta online se han empleado PubMed y ScienceDirect, así como libros académicos de fisiología y nefrología especificados en la bibliografía.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación discutiremos las diferentes maneras de estimar la TFG en la práctica clínica, empezando por el cálculo estándar de la TFG en adultos, y centrándonos después en los diferentes grupos de pacientes que se consideraron más relevantes para el estudio.

ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR EN ADULTOS

En este grupo incluiremos a todos aquellos adultos que consideramos que no presentan ninguna característica suficientemente importante como para considerarlos como un grupo aparte.

Existen varias ecuaciones para estimar la TFG. Durante los últimos 25 años se han publicado muchas ecuaciones para una rápida estimación de la TFG, pero casi todas arrojan datos similares, y se estima una TFG prácticamente idéntica. Existen dos ecuaciones utilizadas de manera habitual en la práctica clínica: la ecuación de Cockcroft-Gault y la ecuación de Jelliffe[11]. Estas fórmulas estiman el aclaramiento de creatinina, que a su vez nos da la estimación del valor de filtración glomerular.

La fórmula de Cockcroft-Gault se desarrolló en 1973 usando los datos de 250 hombres con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 130 ml/min. Su principal limitación es que no está ajustada según la superficie corporal[12]. La fórmula de Cockcroft-Gault es la siguiente:

$$CrCl\ (hombres)(ml/min) = \frac{(140 - edad)(Peso)}{(72)(S_{Cr})}$$

$$CrCl\ (mujeres) = CrCl\ (hombres)\ x\ 0{,}85$$

Siendo S_{Cr} la creatinina sérica expresada en mg/dl, y estando el peso expresado en kg.

Dado que la creatinina se produce en el tejido muscular, el peso usado preferiblemente en la ecuación de Cockcroft-Gault es el peso corporal ideal, o el peso corporal actual del paciente, en caso de que este fuese menor que el peso corporal ideal. Para determinar el peso corporal ideal:

$$PCI\ (peso\ corporal\ ideal)(hombres)(kg) = 50 + [0{,}9(H - 152)]$$

$$PCI\ (mujeres)(kg) = 45{,}5 + [0{,}9(H - 152)]$$

Siendo H la altura en centímetros.

La fórmula de Jelliffe es la siguiente[11]:

$$CrCl\ (hombres)(ml/min/1{,}73m^2\ ASC) = \frac{98 - [0{,}8(Edad - 20)]}{S_{Cr}}$$

$$CrCl\ (mujeres) = CrCl\ (hombres)\ x\ 0{,}9$$

Donde el ASC es el área de superficie corporal.

En la ecuación de Jelliffe, el aclaramiento de creatinina ya está ajustado a la superficie corporal. La superficie corporal se debe calcular, y para ello podemos usar un nomograma, o la siguiente ecuación:

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

$$ASC\ (m2) = W^{0,5378} x\ H^{0,3964} x\ 0{,}024265$$

Siendo W el peso en kg, y H la altura en cm.

Ambas ecuaciones tienen un funcionamiento aceptable en la mayoría de adultos con unos niveles de creatinina sérica estables, y se puede ajustar para hombres y para mujeres. La ecuación de Cockcroft-Gault es la que se usa principalmente en la práctica clínica para la estimación de aclaramiento de creatinina. La ecuación de Jelliffe también tiene aún un amplio uso en algunas prácticas clínicas y es razonablemente precisa, aunque no se usa tanto como la anterior. Sin embargo, es comúnmente aceptado que no estiman la TFG de manera tan precisa como se desearía. [13]

Existe otra ecuación para estimar el aclaramiento de creatinina, la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)[19]. Esta ecuación se desarrolló en un esfuerzo por crear una ecuación lo más precisa posible para estimar la TFG. Se desarrolló en un estudio de cohortes con más de 8.000 sujetos de diez estudios distintos y diferentes características, incluyendo sujetos con insuficiencia renal y rangos de TFG y edad muy diversos[15]. La ecuación CKD-EPI está basada en las mismas 4 variables o "pilares" en los que se basa la ecuacion MDRD, de la cual hablaremos más adelante. Estas 4 variables son la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza. La ecuación fue validada y se vió que tenía mayor precisión que su predecesora MDRD en pacientes con una TFG por encima de 60 ml/min/1,73m^2. Sin embargo, en los rangos bajos de TFG, por debajo de 60 ml/min/1,73m^2 no es tan precisa, y no se recomienda su uso. Actualmente, pocos laboratorios le dan uso a la ecuación CKD-EPI en la práctica clínica, y se cree que en el futuro servirá de base para el desarrollo de ecuaciones más precisas. La ecuación CKD-EPI es la siguiente: [16]

$$TFG\ (ml/min/1{,}73m^2) =$$

$$= 141\ x\ \min\left(\frac{S_{Cr}}{K}, 1\right)^{\alpha}\ x\ max\left(\frac{S_{Cr}}{K}, 1\right)^{-1,209}\ x\ 0{,}993^{Edad}\ x\ 1{,}018(si\ mujer) x\ 1{,}159(si\ raza\ negra)$$

K = 0,7 si mujer; 0,9 si hombre

α = -0,329 si mujer; -0,411 si hombre

min = El mínimo entre S_{Cr}/K y 1

max = El máximo entre S_{Cr}/K y 1

Siendo S_{Cr} expresado en mg/dl

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

CASOS ESPECIALES

La precisión de estas ecuaciones a la hora de predecir el aclaramiento de creatinina a menudo está limitado en la práctica clínica con diversas enfermedades y situaciones específicas. Entre estas condiciones encontramos la vejez, la obesidad, insuficiencia renal crónica, malnutriciones, amputaciones… Todas éstas cambian de manera significativa la función renal, inhabilitando el uso de estas ecuaciones que hemos comentado, pues están diseñadas para adultos libres de todas estas alteraciones. Muchos de estos subgrupos aún no están bien estudiados, y con el tiempo se desarrollarán ecuaciones mucho más concretas y precisas, pero por el momento disponemos de herramientas para estimar la TFG de una manera más o menos precisa, que nos ayuda a la hora de tratar a estos pacientes.

Pacientes con peso corporal diferente a su peso ideal

La producción de creatinina depende de la masa muscular y del peso corporal. El uso del peso corporal ideal en la ecuación de Cockcroft-Gault parece producir estimaciones fiables de filtración en pacientes cuyo peso corporal real no está lejos del ideal. Para los pacientes que están desnutridos, con un peso menor al ideal, el peso corporal real es el que debe ser utilizado en la ecuación. [11]

La obesidad (definida como un 20% por encima del peso corporal ideal) [17] es otro factor que afecta a la estimación del aclaramiento de creatinina de Cockcroft-Gault. El uso del peso corporal ideal sigue siendo preferible al real, sin embargo, el uso de un peso corporal ajustado entre el peso ideal y el real puede ser más preciso. Más adelante se desarrollará la estimación del aclaramiento de creatinina en pacientes con obesidad mórbida.

Pacientes con bajos niveles de creatinina sérica

Comúnmente, en la práctica clínica, cuando se realizan mediciones de creatinina sérica en pacientes de edad muy avanzada, o con un peso corporal bajo, y éstas dan concentraciones medias menores a 0,8-0,9 mg/dl, se suelen redondear estos valores al alza para mejorar el rendimiento de las ecuaciones de estimación[11]. La creatinina sérica es inversamente proporcional al aclaramiento de creatinina. Es decir, si un paciente presenta un valor de creatinina sérica bastante bajo, es lógico asumir que se debe a que esta creatinina sérica ha sido aclarada por el riñón. Pero no siempre es así, porque este grupo de pacientes presenta niveles bajos por razones fisiológicas, y no porque tengan un aclaramiento de creatinina alto. Por esta razón, si utilizásemos los valores de creatinina sérica reales, y no los redondeásemos

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

al alza, correríamos el riesgo de sobreestimar la capacidad de filtración y aclaramiento de creatinina en los pacientes ancianos y en pacientes con masa muscular o producción de creatinina significativamente bajos. Esto podría llevar a la sobredosificación de fármacos en este tipo de pacientes. El uso del valor de 1 mg/dl como el límite inferior de creatinina sérica en estas ecuaciones ha sido popular entre algunos médicos, sin embargo, también puede ocurrir que se subestime el aclaramiento de creatinina. Utilizando los valores 0,8 o 0,7 como el límite inferior de creatinina sérica puede ser entonces más apropiado. [11]

Podríamos pensar que en la práctica clínica, la masa muscular de un paciente podría ser indicativa sobre qué límite inferior de creatinina sérica deberíamos tomar. Es decir, en un paciente con masa muscular muy reducida, podría ser más razonable ajustar la creatinina sérica al alza, y no modificarla en un paciente con masa muscular normal. Además, parece razonable suponer que cuanto más se redondee la creatinina sérica hacia arriba a un valor mínimo, mayor será la probabilidad de una mala predicción. Es decir, el cambio de una medida de creatinina sérica medida de 0,3 a 0,7 podría dar lugar a una predicción más pobre del aclaramiento de creatinina real que cambiándolo de 0,6 a 0,7. Cuando en la práctica se presenta un caso de las condiciones que estamos tratando, es decir, un paciente de edad avanzada o masa muscular muy disminuida, pero que presenta un valor de creatinina sérica de 1 mg/dl o más, lo lógico sería redondear al alza este valor, para ponerlo en común con el resto de casos de pacientes similares a sus características. Sin embargo, esto no ha sido generalmente recomendado al ser un cambio muy arbitrario. Hay muy pocos datos para apoyar este tipo de enfoques. Aumentar el valor de creatinina sérica en un porcentaje fijo y definido podría ser más lógico, pero es algo que aún no ha sido estudiado en profundidad, y sería un área para la investigación.

Pacientes con amputaciones

La estimación del aclaramiento de creatinina en pacientes con extremidades amputadas plantea un dilema para el cálculo del peso corporal ideal. La manera que consideramos más correcta de afrontar el cálculo del peso corporal ideal es tomar el valor de peso ideal previo a la amputación, y a este peso ideal, restarle el porcentaje de peso que correspondiese a la extremidad perdida, basándonos en una tabla de porcentajes de segmentos del cuerpo. Así por ejemplo, para un paciente amputado hasta la rodilla, calcularíamos su peso corporal ideal, y a éste le restaríamos un 17,65%, el correspondiente al peso corporal de la pantorrilla y el pie [18]. El peso utilizado en este tipo de pacientes sería el valor más bajo entre este peso corporal ajustado en función de la extremidad perdida y el peso corporal real.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Porcentaje de peso de extremidades para ajuste en pacientes con amputaciones		
Parte:	Peso:	Porcentaje del corporal total:
Todo el cuerpo	63,85	100
Parte superior del brazo	1,51	2,92
Antebrazo y mano	1,30	2,54
Muslo	5,78	11,23
Pantorrilla	2,32	4,53
Pie	0,95	1,88
Cabeza y tronco	26,12	51,31

Pacientes con insuficiencia renal

En casos de enfermedad renal, se considera generalmente válido el uso de la ecuación de Cockcroft-Gault, aunque no sea completamente precisa. Además de esta, disponemos también de una ecuación que surge del reciente estudio de "Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD)"[19] que ha arrojado datos para estimar de manera más precisa la TFG en pacientes con insuficiencia renal. Esta ecuación se basa en cuatro variables o "pilares", como ya comentabamos en la ecuación CKD-EPI. Por el momento se aconseja no usar esta ecuación a la hora de ajustar la dosis de medicamento en este tipo de pacientes, pues no está completamente validada para ello. La ecuación MDRD utilizada actualmente es la siguiente[14]:

$$TFG\ (hombres)(ml/min/1{,}73m^2) = 186\ x\ (S_{Cr})^{-1{,}154} x\ (edad)^{-0{,}203}$$

$$TFG\ (mujeres) = TFG\ (hombres) x 0{,}742$$

$$TFG\ (afroamericanos) = TFG\ (hombres) x 1{,}21$$

Donde S_{Cr} es la creatinina sérica expresada en mg/dl.

La ecuación no está basada en el peso pero sí que está condicionada por la obesidad y otros factores que afectan a la producción de creatinina. Los ajustes en las variables de peso y/o creatinina en base a la condición clínica del paciente se hacen comúnmente en la ecuación de Cockcroft-Gault para intentar mejorar el rendimiento predictivo de la misma. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el estado clínico del paciente, la función renal y modificar estas variables o usar otra ecuación más conveniente si fuese necesario.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Como ya se ha señalado, con la disminución de la función renal, la creatinina sérica puede convertirse en un indicador menos preciso de la TFG de la función renal. Una menor filtración renal de creatinina sérica, aumentará el porcentaje de creatinina secretada desde los túbulos renales en relación a la excreción urinaria total [(5)]. Es decir, como la función renal disminuye, la secreción tubular se convierte en una parte más grande de eliminación de creatinina. Además, parece que hay una ruta extrarrenal de eliminación de creatinina a través del tracto gastrointestinal en pacientes urémicos [(4)]. Estos pacientes suelen tener una ingesta dietética pobre y una masa muscular reducida también. Existe una manera de inhibir la secreción tubular de creatinina, mediante la administración oral de cimetidina [(4)]. Este método es útil si se va a hacer una recolección de orina o medir la creatinina sérica, para evitar la sobreestimación de la capacidad renal del paciente. Este método ha sido defendido para mejorar la estimación de la TFG. Se cree que la ranitidina y la famotidina pueden cumplir este mismo propósito, pero no ha sido demostrado, y por ello no deben ser utilizadas para este propósito. Aun así, si el aclaramiento de creatinina se utiliza para determinar el ajuste de dosis de fármacos, puede que no sea necesario realizar tales cambios para una estimación de la TFG completamente precisa, ya que los estudios de dosificación de los fármacos han utilizado tradicionalmente las estimaciones del aclaramiento de creatinina. [(4)]

Pacientes con función renal inestable

Las ecuaciones para la estimación del aclaramiento de creatinina se basan en pacientes con función renal estable y con creatinina en suero en estado constante. En los pacientes con cambio en la función renal, la creatinina sérica no puede reflejar la función actual durante varios días. El uso de un valor de creatinina sérica que no está en estado de equilibrio para calcular un aclaramiento de creatinina puede estimar significativamente por encima o por debajo la función renal del paciente y dar lugar a una inapropiada dosificación de medicamentos.[(11)]

Pacientes en diálisis

La estimación del aclaramiento de creatinina en pacientes que reciben diálisis es problemática y no se recomienda [(20)]. Un paciente sin funcionamiento en sus riñones no tiene ninguna filtración glomerular. Por lo tanto, el control de la concentración de creatinina en suero se convierte principalmente en una función del procedimiento de diálisis en lugar de la función renal del paciente. Debido a que no hay salida de orina, no hay función renal, pero sí

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

hay una salida de orina residual, y monitorizarla da una idea de si los riñones del paciente tienen un papel potencial en la eliminación del fármaco. [20]

Pacientes con enfermedad hepática

La estimación de la función renal en pacientes con cirrosis presenta ciertos dilemas. Las estimaciones de la TFG, utilizando estimaciones del aclaramiento de creatinina y medidas del aclaramiento de creatinina de 24 horas pueden ser poco fiables, como lo demuestran las pruebas de depuración de inulina [21]. Estos pacientes deben tener siempre monitorizada de manera estricta su terapia farmacológica, especialmente para medicamentos con un índice terapéutico estrecho.

Pacientes pediátricos

Las mediciones del aclaramiento de creatinina en niños han demostrado predecir con exactitud la TFG. Debido a que una medida del aclaramiento de creatinina de 24 horas es difícil y lleva mucho tiempo, se han desarrollado ecuaciones para la estimación rápida basada en la estatura y el peso del paciente. Estas estimaciones parecen más precisas para los pacientes con un peso promedio para su tamaño. Utilizan la creatinina sérica y la talla para estimar el aclaramiento de creatinina normalizado. La correlación de la masa muscular de un niño con su altura ayuda al factor en la relación entre la masa muscular y la producción de creatinina. Sin embargo, estas estimaciones pueden ser menos precisas por un lado para los niños que están significativamente por debajo o por encima de su peso ideal para su altura y por otro, en la primera semana de vida, cuando la creatinina sérica del bebé aún refleja la creatinina en suero materno y la función renal es inmadura.

En pacientes pediátricos, la fórmula que utilizamos para estimar rápidamente el aclaramiento de creatinina es la fórmula de Schwartz [22]:

$$CrCl\ (ml/min/1{,}73m^2) = \frac{k\ (Talla)}{S_{Cr}}$$

En esta ecuación, la talla viene dada en cm, y la creatinina sérica en mg/dl. K es una constante que ha tomado diferentes valores en las revisiones que se le han hecho a la fórmula. Actualmente, la última revisión, publicada en 2009, establece K como un valor constante 0,413. [23]

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Pacientes con obesidad mórbida

La estimación precisa de la función renal es particularmente problemática en pacientes con obesidad mórbida. Los pacientes obesos están clasificados en tres grupos basados en el índice de masa corporal: 30-34.9, 35-39.9 y >40 kg/m^2. Este último grupo corresponde a una obesidad mórbida. Se han realizado estudios comparando las estimaciones del aclaramiento de creatinina utilizando diversos descriptores del tamaño corporal para determinar qué método se aproxima más a la medida real del aclaramiento de creatinina en pacientes con obesidad mórbida.

Mientras que las directrices sobre evaluación y el tratamiento de la obesidad abordan el efecto de la obesidad sobre el control de la presión arterial, regulación de la glucosa, y salud cardiovascular, es necesaria más investigación para un mejor entendimiento de su efecto sobre la función renal. Se ha encontrado que los pacientes con sobrepeso tienen un incremento de la TFG y también un incremento del flujo de plasma renal. [24]

La hiperfiltración renal se produce a través de la vasodilatación renal en una respuesta compensatoria para superar el aumento de la reabsorción tubular de sodio. Sin embargo, la vasodilatación de las arteriolas aferentes aumenta la presión hidrostática en el glomérulo, que puede conducir a la hipertrofia con el tiempo y a la enfermedad renal, incluso en pacientes sin diabetes. Por lo tanto, los resultados de estos estudios indican que la obesidad afecta de forma independiente a la capacidad de filtración de los riñones con el tiempo [24] y se necesita una mejor evaluación de la función renal y ajuste de la dosis de fármacos que se eliminan por los riñones en los pacientes obesos.

La mayor parte de las ecuaciones publicadas actualmente para la estimación del aclaramiento de creatinina no han sido validadas para su uso con pacientes obesos. La excepción es la ecuación de Salazar-Corcoran, mediante un modelo de rata obesa y luego validada con datos de pacientes obesos de un estudio [24]. Por otra parte, dos estudios retrospectivos determinaron que el método Salazar-Corcoran era una ecuación imparcial y la más precisa para estimar el aclaramiento de creatinina en pacientes obesos. La ecuación de Salazar-Corcoran es la siguiente [14]:

$$ClCr\ (hombres)(ml/\text{min}) = [137 - Edad]\ x\ [0{,}285\ x\ Peso]\ + \frac{(12{,}1\ x\ H)}{(51\ x\ S_{Cr})}$$

$$ClCr\ (mujeres)(ml/\text{min}) = [146 - Edad]\ x\ [0{,}287\ x\ Peso]\ + \frac{(9{,}74\ x\ H)}{(60\ x\ S_{Cr})}$$

Siendo H la altura de metros, y S_{Cr} la creatinina sérica en mg/dl.

Recientemente, el grupo de estudio de la MDRD [19] desarrolló la ecuación que ya hemos visto en el apartado de Insuficiencia Renal. La ecuación fue evaluada en 1628 pacientes con un promedio de 79,6 kg de peso corporal total. Esta ecuación de cuatro variables no incluye el peso como variable y así evita posibles sesgos relacionados con el peso cuando se usa para pacientes obesos. Sin embargo, la ecuación no ha sido estudiada extensivamente con pacientes obesos o con pacientes con valores normales de concentración de creatinina sérica. Además, la estimación de TFG se expresa en ml/min por 1,73m^2, haciendo necesario el uso de ecuaciones de área superficial del cuerpo para obtener estimaciones de la TFG en ml/min. Puesto que las ecuaciones del área superficial del cuerpo nunca han sido validadas en pacientes obesos, su uso puede contribuir a resultados parciales para esta población. Actualmente, el programa de Educación Nacional de la Enfermedad en el Riñón aboga por el uso de la ecuación de cuatro variables sólo para la enfermedad de insuficiencia renal crónica[24]. No recomienda basar los ajustes en la dosificación de las drogas en estimaciones de aclaramiento de creatinina usando esa ecuación.

El aclaramiento de creatinina aumenta de forma lineal con el peso corporal magro y se han desarrollado sustitutos para mejorar el aclaramiento de creatinina que estima el método de Cockcroft-Gault. El peso corporal ideal como sustituto de peso corporal magro subestima el aclaramiento de creatinina cuando se utiliza esta ecuación. Esta subestimación se espera, ya que los pacientes obesos tienen un mayor peso corporal magro que los individuos de peso normal de igual altura, que no se explica por las ecuaciones de peso corporal ideal. El peso corporal ajustado, que incluye un factor de ajuste o 0,3 o 0,4 para representar el aumento en el peso corporal magro entre peso total y peso ideal, fue desarrollado como una solución posible. Sin embargo, no se ha evaluado la validez de este enfoque en los individuos obesos mórbidos. Los resultados de diferentes estudios revelaron que el aclaramiento de fármacos para pacientes con diferentes alturas y pesos es el mismo después de ajustar por la composición del cuerpo. En consecuencia, los autores proponen que los estudios farmacocinéticos deberían utilizar el peso corporal magro para relacionar aclaramiento y composición corporal. También recomiendan estimar el peso corporal magro utilizando ecuaciones derivadas o métodos estándar tales como absorciometría de rayos x de doble energía o análisis de impedancia bioeléctrica. [24]

La ecuación de Crockcroft-Gault es el método clínico más utilizado para estimar el aclaramiento de creatinina para ajustar las dosis de fármaco. La hipótesis de usar el peso libre

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

de grasa, por ej. estimado mediante análisis de impedancia bioeléctrica, en la ecuación de Cockcroft-Gault proporcionaría mejor estimación del aclaramiento de creatinina.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

CONCLUSIONES

La TFG se considera que es el mejor indicador de la capacidad de filtración de los riñones y de la medida total de la función renal. Las ecuaciones más utilizadas para estimar el índice de filtración glomerular se basan en la concentración sérica de creatinina. Estas ecuaciones proporcionan métodos prácticos y de bajo costo para la estimación de TFG. Sin embargo, su exactitud y precisión se ven afectadas por factores tales como la edad, la masa muscular, la dieta, la secreción del túbulo proximal de creatinina, y diferentes situaciones clínicas, por lo que es necesario ajustar las ecuaciones para cada caso.

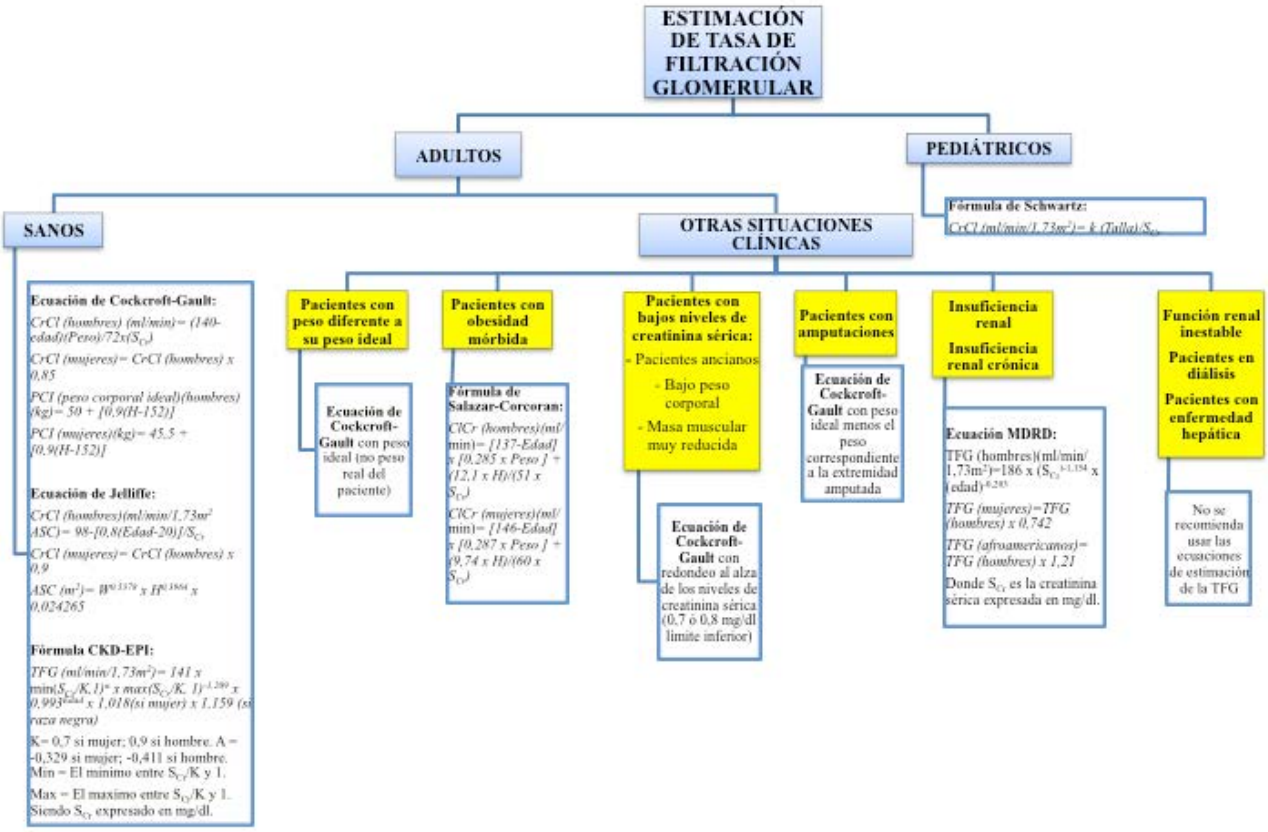
Entre las aplicaciones clínicas de la TFG podemos destacar:

a) Enfermedad renal crónica: El nivel de TFG se utiliza para definir y saber en qué etapa de la enfermedad renal crónica (ERC) se encuentra el paciente. Las guías actuales recomiendan hacer la prueba a los pacientes con mayor riesgo de ERC usando la albuminuria como marcador de daño renal y la creatinina sérica para estimar la TFG [3]. El uso de ecuaciones de estimación facilita la interpretación de los resultados.

b) Ajuste de dosis de medicamentos: La fórmula de Cockcroft-Gault ha sido ampliamente utilizada para evaluar las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos en personas con insuficiencia renal, y sigue siendo el método más comúnmente utilizado para el ajuste de la dosificación de medicamentos en este entorno[6]. Existe un interés actual en el uso de estimaciones de la TFG para la dosificación de fármacos, debido a que estas estimaciones y ecuaciones son reportados en los laboratorios clínicos. De hecho, un estudio reciente sugiere que el ajuste de dosis de un fármaco, guiado por la fórmula de Cockcroft-Gault, es ligeramente menos preciso que los ajustes en base a la ecuación del estudio MDRD. [3]

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

HERRAMIENTA PARA EL CÁLCULO RÁPIDO DE LA TFG



Bibliografía

1. De Castro, S; Pérez Arellano, J.L. *Manual de patología general.* Masson. 2006. 6º edición. Capítulo 45, páginas 383-392.
2. Wilhelm Kriz, Marlies Elger. *Comprehensive Clinical Nephrology* 4º edición, capítulo 1, Renal Anatomy, 2010, páginas 3-14.
3. Matthew A. Bailey, David G. Shirley, Robert J. Unwin. *Comprehensive Clinical Nephrology* 4º edición, capítulo 2, Renal Physiology, 2010, Páginas 15–28.
4. Martinez Maldonado M, Rodicio JL, Herrera J. *Tratado de Nefrologia.* 2ª edición. Madrid, Norma, 1993.
5. Hall JE. *Textbook of Medical Physiology.* 12ª edición. Barcelona, Elsevier, 2011
6. Lesley A, Stevens MD. *Nephrology Secrets*, 2012. 3º edición, capítulo 3, páginas 26-30.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

7. Bonate P, Howard D. *Pharmacokinetics in Drug Development. Volume 1.* Arlingtion, AAPS Press, 2004.
8. Lesley A. Inker, Andrew S. Levey. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases* 6º edición, capítulo 3, páginas 26-32.
9. Lesley A. Inker, Li Fan, Andrew S. Levey. *Comprehensive Clinical Nephrology* 4º edición, capítulo 3, páginas 30-38.
10. Spiegel, H. *Advances in Clinical Chemistry. Volume 35.* San Diego, Academic Press, 2001.
11. Murphy, J. *Clinical Pharmacokinetics.* 5ª edición. Maryland, ASHSP, 2012.
12. Zuo L, Wang HY. *Selection of appropriate glomerular filtration rate estimating equation*. Hong Kong J Nephrol. 2007;9(1):15–22.
13. Nagao S, Fujiwara K, Imafuku N, Kagawa R, Kozuka Y, Oda T, et al. *Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula*. Gynecol Oncol. 2005;99(2):327–33.
14. Reddi, AS. *Absolute Nephrology Review.* Suiza, Springer, 2016.
15. Levey AS, Stevens L, Schmid C. *The CKD-EPI was derived and validated by Levey et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate.* Ann Intern Med. 2009;150:604-612.
16. Levey AS, Stevens LA, et al. *A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate.* Ann Intern Med. 2009; 150:604-612.
17. O'Neill D. *Measuring obesity in the absence of a gold standard. Econ Hum Biol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;17(June 2013):116–28.
18. Gowitzke BA, Milner M. *Scientific bases of human movement.* 1ª edición. Michigan, Williams & Wilkins, 1988.
19. Elorza-Ricart JM, Tovillas-Morón FJ, Oliveras-Puig A, Galcerón JM, Fina F, Dalf-Baqu A. *Estudio transversal comparativo de las fórmulas CKD-EPI y MDRD-4 a partir de la historia clínica informatizada de Atención Primaria de Barcelona. Hipertens y Riesgo Vasc* [Internet]. SEHLELHA; 2012;29(4):118–29.
20. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM. *Replacemente of renal function by dialysis.* 4ª edición. Holanda, Kluwer académico, 1996.
21. Strasinger S, Di Lorenzo M. *Análisis de orina y de los liquidos corporales.* 5ª edición. China, Panamericana, 2010.

22. Salazar-Gutiérrez ML, Ochoa-Ponce C, Lona-Reyes JC, Gutiérrez-Íñiguez SI. *Concordancia de la tasa de filtración glomerular con depuración de creatinina en orina de 24 horas, fórmulas de Schwartz y Schwartz actualizada. Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2016;(xx).
23. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. J Am Soc Nephrol. 2009 Mar;20(3):629-37
24. Salazar DE, Corcoran GB. *Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass.* Am J Med 1988;84:1053–60.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.