

## XXII CONGRESO NACIONAL DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

### Curso precongreso: semiología nefrológica

Oviedo, 1-4 de noviembre de 2006

## Función renal

L.M. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ

Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de León

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A PÉRDIDA DE FUNCIÓN RENAL<sup>(1,2)</sup>

La pérdida de función renal, especialmente cuando se produce de forma crónica, puede no tener ningún tipo de traducción clínica. Por otro lado, los síntomas de la insuficiencia renal aguda y crónica pueden parecerse a los de otros trastornos o problemas médicos y, además, cada niño puede experimentarlos de una manera diferente.

En cualquier caso, aunque las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal aguda dependen en gran medida de su causa principal, las siguientes situaciones valoradas correctamente en su contexto pueden hacernos sospechar la existencia de un deterioro brusco de la función renal:

- Hemorragia.
- Fiebre.
- Exantema.
- Diarrea con sangre.
- Vómitos severos.
- Dolor abdominal.
- Palidez de la piel.
- Tumefacción de los tejidos.
- Inflamación de los ojos.
- Masa abdominal detectable.
- Diuresis escasa o aumentada.
- Antecedentes de infección reciente.
- Antecedentes de ingestión de ciertos medicamentos.

- Antecedentes de traumatismo.
  - Exposición a metales pesados o a solventes tóxicos.
- La pérdida crónica de función renal también podrá ser sospechada ante la presencia de:

- Poco apetito.
- Vómitos.
- Dolores óseos.
- Cefalea.
- Retraso en el crecimiento.
- Malestar general.
- Diuresis escasa o aumentada.
- Infecciones recurrentes del tracto urinario.
- Incontinencia urinaria.
- Palidez de la piel.
- Olor peculiar del aliento.
- Deficiencia auditiva.
- Masa abdominal detectable.
- Tumefacción de los tejidos.
- Irritabilidad.
- Escaso tono muscular.
- Alteraciones del nivel de conciencia.

### FILTRADO GLOMERULAR<sup>(3,4)</sup>

El filtrado glomerular (FG) es el mejor índice de función renal en sujetos sanos y enfermos, pero no puede ser medi-

do directamente y su estimación está basada en la determinación del aclaramiento renal de un marcador de filtración (*cantidad de plasma que queda libre de ese marcador al pasar por el riñón en una unidad de tiempo*). El aclaramiento (C) de una sustancia (S) se calcula mediante la fórmula:

$$CS = ([US] / [PS]) \times Vm$$

[US]: Concentración de S en orina.

[PS]: Concentración de S en plasma.

Vm: Volumen de orina emitido en un minuto (ml/min).

La tasa de FG presenta grandes variaciones entre individuos sanos, y son causas conocidas de variabilidad la edad, el sexo y el tamaño corporal; por eso en los niños el aclaramiento se expresa corregido para la superficie corporal teórica del adulto (1,73 m<sup>2</sup>). Aún así, el aclaramiento de inulina varía desde 40 ± 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el período neonatal hasta 120 ± 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 2 años de edad.

El marcador ideal para que su aclaramiento equivalga a la tasa de FG debe filtrarse libremente por el capilar glomerular y excretarse solamente por el glomérulo sin reabsorberse ni secretarse por los túbulos renales, debe tener niveles circulantes estables y no unirse a las proteínas plasmáticas y, si se administra exógenamente, no debe ser tóxico ni alterar la función renal.

Se han descrito diversos marcadores de filtración, tanto exógenos como endógenos, de los que la determinación de su aclaramiento ofrece una estimación fiable de la tasa de FG, entre los que destacamos:

#### MARCADORES EXÓGENOS

- **Inulina:** polímero de fructosa de 5.200 Da de peso molecular. El cálculo de su aclaramiento se considera el "patrón oro" en la determinación del FG. Aunque con el tiempo se ha simplificado la técnica de realización, obviando recogidas de orina, lo engorroso de la determinación ha restringido su uso a la experimentación con muy contadas indicaciones en la práctica clínica.
- **Isótopos radiactivos (<sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>125</sup>I-Iotalamato):** cumplen varios criterios de marcador ideal y

tienen alta correlación con el aclaramiento de inulina, pero son marcadores caros que requieren exposición a sustancias radiactivas con los problemas de descarte de materiales que provocan. Su utilización clínica es, por todo ello, restringida.

- **Agentes de contraste para rayos X (iohexol, iotalamato frío):** el aclaramiento de estas sustancias presenta una excelente correlación con el de inulina (r > 0,95) y se han propuesto perfiles cinéticos abreviados que disminuyen el número de extracciones necesarias. Sin embargo, como todas las técnicas que utilizan marcadores exógenos, son poco usados en la práctica diaria.

#### MARCADORES ENDÓGENOS

- **Nitrógeno ureico:** la urea es el producto final del catabolismo proteico y es sintetizada primariamente por el hígado. Tiene un peso molecular de 60 Da y filtra libremente por el glomérulo, pero un 40-50% de la urea filtrada es parcialmente reabsorbida en los túbulos. La determinación de su aclaramiento infravalora, por tanto, la tasa de FG. Además, la producción de urea no es constante y aumenta con la ingesta proteica, en las hemorragias digestivas, en algunos traumatismos y en tratamientos con corticoides.
- **Creatinina:** la tasa de FG se determina en la práctica clínica rutinaria calculando el aclaramiento de creatinina, un compuesto de 113 Da de peso molecular que deriva del metabolismo de la creatina del músculo esquelético y de la ingesta de carne cocida de la dieta. Es liberado a la circulación con una tasa relativamente constante, manteniendo una concentración plasmática estable y, aunque se filtra por el glomérulo, aproximadamente el 15% se secreta por el túbulo proximal, incrementándose notablemente este porcentaje en situación de fallo renal, siendo entonces el aclaramiento de creatinina superior a la tasa de FG. La concentración sérica de creatinina es menor en los niños más pequeños, en el sexo femenino y en sujetos que realizan dieta vegetariana; sin embargo, es más elevada en sujetos musculosos o de raza negra y aumenta con la ingesta de carnes cocidas.

CÁLCULO DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA<sup>(3-5)</sup>

Habitualmente el aclaramiento de creatinina se calcula a partir de la concentración de creatinina en una muestra de orina de 24 horas, que se relaciona con la concentración plasmática en una muestra de sangre obtenida al comienzo, al final o a mitad del período de recogida de la orina. Como se ha comentado más atrás, los resultados se homogenizan refiriéndolos a la superficie corporal del adulto, siendo por ello necesario conocer también la superficie corporal (SC) del niño. Así, la fórmula final para el cálculo del aclaramiento de creatinina (CCr) será:

$$CCr = ([UCr]/[PCr]) \times V_{24\text{ h}}/1.440\text{ min} \times 1,73\text{ m}^2/SC\text{ niño}$$

Resulta evidente que, tratándose de niños, con frecuencia los errores en la determinación del aclaramiento de creatinina tienen su origen en una recogida incompleta de la orina de 24 horas. Si el volumen de la orina analizada es menor al real, también lo será el aclaramiento de creatinina calculado y, por tanto, la tasa de FG será subestimada. Se puede suponer que la recogida de orina ha sido correcta si, en ella, la creatinuria se encuentra entre 15 y 25 mg/kg/día (12 a 14 mg/kg/día en lactantes menores del año) o confirmarlo utilizando las siguientes fórmulas aplicables en adolescentes y adultos jóvenes:

$$UCr\text{ (mg/kg/día)} = 28 - [\text{edad (años)}/6], \text{ para los varones}$$

$$UCr\text{ (mg/kg/día)} = 22 - [\text{edad (años)}/9], \text{ para las mujeres}$$

Valores claramente inferiores a los señalados, solo serán aceptables en sujetos con desnutrición grave.

ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR MEDIANTE ECUACIONES<sup>(5,6)</sup>

Para evitar el inconveniente de la recogida prolongada de muestras de orina, se han desarrollado diversas ecuaciones matemáticas que permiten estimar la tasa de FG basándose en los niveles de creatinina en el suero e incluyendo variables (edad, sexo, raza, tamaño corporal,...), que corrigen algunas limitaciones del uso exclusivo de la creatinina sérica.

En adultos son muy utilizadas las ecuaciones de Cockcroft Galt (1973) que tiene en cuenta la edad, el peso y el sexo de los sujetos y la del estudio de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD) (reexpresada en 2005) que valora la edad, raza y sexo de los pacientes, junto con su creatinina sérica.

Schwartz y cols. desarrollaron en el año 1976 una ecuación, aplicable a niños, que permite estimar la tasa de FG basándose en la concentración sérica de creatinina y en la talla del paciente:

$$CCr\text{ (ml/min/1,73 m}^2) = K \times \text{Talla (cm)}/[PCr]\text{ (mg/dl)}$$

El valor de la constante K varía con la edad del niño:

K = 0,33 para RN y lactantes prematuros.

0,45 para RN a término y lactantes durante el primer año de vida.

0,55 para niños mayores de un año de edad (preescolares y escolares).

0,70 ó 0,57 para adolescentes varones o mujeres.

La estimación del FG con esta ecuación tiene una muy buena correlación con su determinación mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina, especialmente en niños mayores de un año de edad y que todavía no han alcanzado la adolescencia, y es perfectamente correcto su uso en la práctica clínica e, incluso, en la investigación.

ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR CON CISTATINA C<sup>(7-9)</sup>

La cistatina C (cys C) es una proteína básica no glicosilada, miembro de la superfamilia de los inhibidores de las cisteín-proteasas, que es producida por todas las células nucleadas. Su bajo peso molecular (13.359 Da) y su carga positiva a pH fisiológico permiten que pase con facilidad a través del filtrado glomerular, pero después se reabsorbe casi totalmente en los túbulos proximales donde es catabolizada, lo que explica sus bajos niveles urinarios.

En 1985, Simonsen y cols. propusieron su medición como indicador de FG, porque su concentración en el suero se ha mostrado independiente de la edad, el género, el peso, la

talla, las reacciones de fase aguda y la dieta. En la práctica pediátrica se han realizado hasta la fecha un limitado número de estudios con Cys C, y sus conclusiones son motivo de controversia. En cualquier caso, la determinación de Cys C en suero se ha mostrado, al menos, equivalente a la medición de la creatinina sérica para estimar la tasa de FG en niños. Con excepción del primer año de la vida en el que pueden encontrarse fisiológicamente cifras más elevadas, valores séricos de Cys C superiores a 1,4 mg/l sugieren una filtración glomerular disminuida.

Aunque el FG no puede cuantificarse con métodos de aclaramiento de la Cys C, Filler y Lepage, en el año 2003, propusieron un nuevo modelo de ecuación:

$$\log(\text{FG}) = 1.962 + [1.123 \cdot \log(1/\text{cysC})] \text{ con el FG expresado en ml/min/1,73 m}^2,$$

que permite estimar la tasa de FG a partir de los niveles séricos de esta sustancia y que en algunos estudios se ha mostrado más ajustada al FG calculado por aclaramiento que la fórmula de Schwartz. Muy recientemente, Bouvet y cols han desarrollado una nueva ecuación:

$$\text{FG (ml/min)} = 63,2 (\pm 3,4) \cdot [(\text{SCr } (\mu\text{M})/96) - 0,35 (\pm 0,20)] \cdot [(\text{cysC (mg/l)/1.2}) - 0,56 (\pm 0,19)] \cdot [(\text{peso (kg)/45}) 0,30 (\pm 0,17)] \cdot [\text{edad (años)/14}) 0,40 (\pm 0,16)]$$

que estima el FG no sólo a partir de los niveles séricos de Cys C, sino que tiene también en cuenta la edad y el peso del niño, y los niveles séricos de creatinina. La ecuación de Bouvet tiene una excelente correlación con el FG determinado mediante el cálculo del aclaramiento de <sup>51</sup>Cr-EDTA.

#### OTRAS SUSTANCIAS UTILIZADAS PARA DETECTAR LA DISMINUCIÓN DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR EN NIÑOS<sup>(9)</sup>

- **$\beta_2$  microglobulina:** esta proteína de bajo peso molecular ha sido invocada como un mejor predictor de la dis-

minución de FG que la creatinina sérica, pero sus niveles aumentan en el suero como un reactante de fase aguda, lo que impide su utilización en cuadros inflamatorios que afectan a la función renal, como es el caso de la nefropatía lúpica.

- **Proteína  $\beta$ -Trace (BTP):** se ha comunicado que esta glicoproteína de bajo peso molecular (23.000 - 29.000 Da) se incrementa en pacientes con enfermedades renales y, aunque en niños se ha mostrado superior a los niveles séricos de creatinina para detectar descensos moderados del filtrado glomerular, no es mejor que la estimación del FG mediante la fórmula de Schwartz.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Espino M, Granados A. Fallo renal agudo. Diagnóstico. En: Nefrología Pediátrica. Eds: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B. 2ª Edición. Madrid: Editorial Aula Médica Ediciones; 2006 .p. 633-43.
2. Chan JCM, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002; 23: 47-60.
3. Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: Nefrología Pediátrica. Eds: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B. 2ª Edición. Madrid: Editorial Aula Médica Ediciones; 2006. p. 39-49.
4. Málaga S, Santos F, Rodríguez LM, Rey C, Orejas G. Exploración básica en Nefrología Pediátrica. *Bol Pediatr* 1989, 30: 315-323
5. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function. Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006, 354: 2473-83.
6. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984, 104: 849-54.
7. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, Chatelut E. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006, 21: 1299-306.
8. Arias IM, Pobes A, Baños M. Cistatina C. Nuevo marcador de función renal. *Nefrología* 2005, 25: 217-20.
9. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E, Matzinger M, Akbari A, Althaus H, Jung K.  $\beta$ -Trace Protein, Cystatin C,  $\beta_2$ -Microglobulin, and Creatinine compared for detecting impaired Glomerular Filtration Rates in children. *Clinical Chemistry* 2002, 48: 729-36.