



PUNTO DE VISTA

Aumento del aclaramiento de creatinina: ¿Cuánto más, mejor?

Augmented renal clearance: Much more is better?

T.M. Tomasa Irriguible

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 19 de diciembre de 2017; aceptado el 9 de febrero de 2018

Disponible en Internet el 15 de marzo de 2018



Introducción

El aumento del aclaramiento renal (*Augmented renal clearance* [ARC]) es un fenómeno que puede conducir a un fracaso terapéutico en pacientes críticos. En el caso de la sepsis, una dosis inadecuada de antibiótico (AB) empeora el pronóstico e incrementa la generación de resistencias¹.

Definición y epidemiología

Aunque este fenómeno ya había sido descrito en la década de los 70², el ARC se define actualmente como un aclaramiento de creatinina (CrCl) mayor a 130 ml/min/1,73 m².³ El ARC es relevante en aquellos pacientes tratados con fármacos de eliminación renal, siempre y cuando sea significativo, es decir que el CrCl > 150 ml/min/1,73 m² en mujeres y > 160 ml/min/1,73 m² en varones, y que por lo menos dure 4 días³.

La prevalencia varía entre el 14 y el 80%, dependiendo del tipo de UCI en el que se haya realizado el estudio³.

Fisiopatología y factores de riesgo

El fenómeno del ARC se debe a un «insulto» agudo y puede aparecer ya al ingreso en una proporción importante de pacientes, pudiéndose mantener durante la primera semana de evolución en la UCI. Puesto que se trata de un fenómeno dinámico, se debe hacer un seguimiento durante todo el ingreso para evitar sobredosificaciones o fracasos terapéuticos⁴.

Como factores contribuyentes estarían el aumento de la temperatura, la lesión cerebral y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Esta respuesta inflamatoria sistémica la encontramos en pacientes traumáticos, pancreatitis, TCE, alteraciones autoinmunes, isquemia, cirugía mayor y sepsis⁴.

El prototipo de paciente hiperfiltrador es joven (< 55 años), de género masculino, traumático o en SIRS y con menor puntuación en las escalas de gravedad (menor SOFA, SAPS II o APACHE II). También se considera factor de riesgo una creatinina urinaria > 45 mg/ml. Se han desarrollado sistemas de puntuación de riesgo de ARC^{5,6} (tabla 1).

Correos electrónicos: teresatomasa@gmail.com,
tomasas.germanstrias@gencat.cat

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.02.004>

0210-5691/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Tabla 1 Sistemas de puntuación de riesgo del ARC

	ARC Scoring System ⁵	ARTIC ⁶ (para traumáticos)
Criterios	Edad ≤ 50 años: 6 puntos Trauma: 3 puntos SOFA ≤ 4: 1 punto	Creatinina sérica < 62 μmol/l: 3 puntos Género masculino: 2 puntos Edad < 56 años: 4 puntos Edad 56-75 años: 3 puntos
Interpretación	0-6 puntos: bajo riesgo 7-10 puntos: alto riesgo	< 6 puntos: bajo riesgo > 6 puntos: alto riesgo

ARC: Augmented renal clearance [aumento del aclaramiento renal]; ARTIC: augmented renal clearance in trauma intensive care.

Aclaramiento de la creatinina: métodos de estimación

En la práctica clínica habitual para estimar el filtrado glomerular se utiliza la concentración de creatinina sérica o ecuaciones basadas en la cifra de creatinina, el género, la edad, la raza, etc. Sin embargo, estas no se ajustan adecuadamente en casos del ARC, debiendo hacerse el diagnóstico de certeza mediante la tasa de filtrado glomerular (TFG). La TFG es la relación entre el valor de creatinina urinaria de un volumen de orina determinado recogido en un tiempo definido (entre 2 y 24 h) y el valor de creatinina plasmática^{7,8}.

Eliminación de fármacos en el aumento del aclaramiento renal

Los antibióticos que más comúnmente se ven implicados y adquieren relevancia en el paciente hiperfiltrador son los antibióticos beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, piperacilina-tazobactam, carbapenems y monobactams), los aminoglucósidos, la vancomicina y las quinolonas como levofloxacino (tabla 2). De hecho, cualquier fármaco que se elimine principalmente por orina podrá verse afectado en casos de ARC. El aumento del aclaramiento de dichos fármacos ocasionará una disminución de la semivida del fármaco ($t_{1/2}$). Este hecho es particularmente importante en los AB tiempo/dependientes. Dadas las características de los antibióticos beta-lactámicos (ABL) en los que su capacidad bactericida es tiempo/dependiente, debería considerarse mantener unas concentraciones adecuadas de fármaco, bien sea mediante dosis más frecuentes, infusiones extendidas o bien, continuas.

En el caso particular de la vancomicina existen nomogramas ya validados que ilustran la importancia de la estratificación del ARC⁹, y en el caso de meropenem se ha desarrollado una herramienta que predice el riesgo de no conseguir el objetivo terapéutico y consiste en una calculadora fácil de usar y gratis «MeroRisk Calculator»¹⁰.

La dosis de carga que se debe ajustar al volumen de distribución no se modifica por el hecho de que un paciente sea hiperfiltrador.

En el caso de los aminoglucósidos se recomienda acortar el intervalo de administración a 18 h, en vez de la administración diaria.

La monitorización de los niveles plasmáticos es fundamental para poder conseguir los objetivos terapéuticos,

pero no suele estar disponible en la práctica clínica habitual para la mayoría de fármacos.

En este sentido, sería conveniente y necesario el desarrollo de guías de dosificación de fármacos basadas en el paciente hiperfiltrador y probablemente ajustando la dosis a una estratificación del ARC, al igual que existen para la insuficiencia renal. De manera que podrían estratificarse como: 1) ARC leve (CrCl 130-150 ml/min/1,73 m²) en el que se deberían escoger las dosis más altas recomendadas habitualmente; 2) ARC moderado (CrCl 150-200 ml/min/1,73 m²) donde habría que incrementar la dosis en un tanto por ciento determinado; 3) ARC alto (CrCl 200-250 ml/min/1,73 m²) donde habría que incrementar la dosis en un porcentaje mayor que en el ARC moderado; 4) ARC muy alto (CrCl 250-300 ml/min/1,73 m²) donde habría que incrementar la dosis en un porcentaje mayor que en el ARC alto, y 5) y ARC extremo (CrCl > 300 ml/min/1,73 m²), donde habría que incrementar la dosis en un porcentaje mayor que en el ARC muy alto. Así, urge desarrollar pautas de dosificación en la práctica clínica habitual, aunque actualmente no hay consenso al respecto.

Algoritmo de actuación ante la sospecha del aumento del aclaramiento renal

A continuación se muestra un algoritmo de actuación de diagnóstico y manejo del ARC (fig. 1), donde se apuntan los factores de riesgo para ARC y se propone determinar la tasa de filtrado glomerular. Asimismo, se hacen una serie de recomendaciones, y finalmente se indica la reevaluación periódica de ARC.

Conclusión

En conclusión, el paciente crítico puede ser hiperfiltrador y su diagnóstico depende del grado de sospecha clínica. Como la cifra de creatinina plasmática no llama la atención se presume una función renal normal y se dosifican los fármacos de eliminación renal en consecuencia. Las posibles implicaciones que tiene el aumento del aclaramiento renal son el fracaso terapéutico y la generación de resistencias, en el caso del uso de antibióticos. Una menor edad y gravedad, y un estado inflamatorio o neurocrítico son factores de riesgo. Para confirmarlo se debe medir la tasa de filtrado glomerular a partir de la recogida de orina que puede ser de 2 a

Tabla 2 Dosificación de fármacos en pacientes hiperfiltradores (ARC)

Fármaco	Dosis habitual (TFG normal) (Mensa 2017)	Dosis sugerida para ARC ⁴	Casos especiales
Levofloxacino	500 mg/24 h iv	750 mg/24 h iv	Para infecciones por <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>S. aureus</i> 1.000 mg/24 h iv
Cefepima	1-2 g/8-12 h iv	2 g/8 h iv	Pueden ser necesarios > 8 g/día para conseguir el objetivo terapéutico
Meropenem	0,5-1 g/6-8 h iv	2 g/8 h iv	
Piperacilina-tazobactam	2-4 g/6-8 h iv Dosis máxima de 4 g/4 h iv	4,5 g/4-6 h	Pueden ser necesarios 36 g/día para conseguir el objetivo terapéutico
Vancomicina	15-20 mg/kg/8-12 h iv Máximo 4 g/día	45 mg/kg/día repartida en 3 dosis o en infusión continua	Según nomograma y estratificación del ARC: Si ARC leve (CrCl 130-150 ml/min/1,73 m ²) dar las dosis más altas recomendadas habitualmente Si ARC moderado (CrCl 150-200 ml/min/1,73 m ²) dar entre 3-4 g/día Si ARC alto (CrCl 200-250 ml/min/1,73 m ²) dar entre 4-4,5 g/día Si ARC muy alto (CrCl 250-300 ml/min/1,73 m ²) dar entre 4,5-5,5 g/día Si ARC extremo (CrCl > 300 ml/min/1,73 m ²) dar 6 g/día

ARC: Augmented renal clearance [aumento del aclaramiento renal]. Fuente: tabla modificada de Mahmoud y Shen⁴.

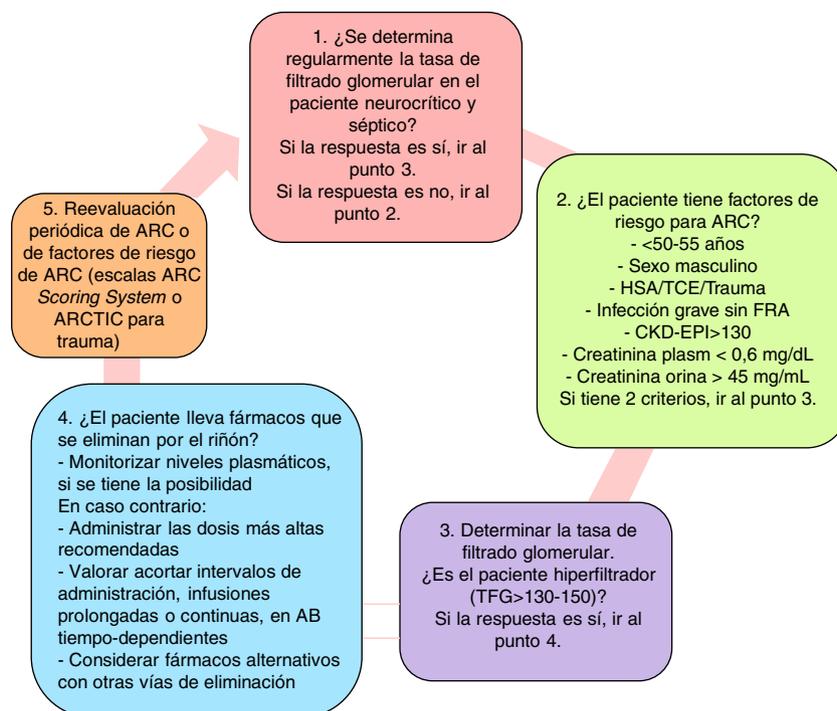


Figura 1 Algoritmo de actuación ante la sospecha de ARC. ARC: Augmented renal clearance [aumento del aclaramiento renal]; ARTIC: augmented renal clearance in trauma intensive care.

Fuente: algoritmo modificado de Mahmoud y Shen⁴.

24 h, siendo preciso hacer un seguimiento dada la situación dinámica del paciente crítico.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, de Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALL: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014;58:1072–83.
2. Lorient P, Rohan J, Baillet A, Beaufilet F, David R, Chapman A. Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tobramycin. *N Engl J Med.* 1978;299:915–9.
3. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance, Implications for Antimicrobial Dosing in Critically ill. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:1–16.
4. Mahmoud SH, Shen C. Augmented renal clearance in critical illness: An important consideration in drug dosing. *Pharmaceutics.* 2017;9:36–63.
5. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, Lipman J. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: Identifying at-risk patients. *Crit Care.* 2013;17:R35.
6. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Sucher JF, Hollingworth AK, AliOsman FR, et al. Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the augmented renal clearance in trauma intensive care (ARCTIC) scoring system. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017;82:665–71.
7. Sladen RN, Endo E, Harrison T. Two-hour versus 22-hour creatinine clearance in critically ill patients. *Anesthesiology.* 1987;67:1013–6.
8. Herrera-Gutierrez ME, Seller-Perez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega JF. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: A single center study. *Intensive Care Med.* 2007;33:1900–6.
9. Baptista JP, Roberts JA, Sousa E, Freitas R, Deveza N, Pimentel J. Decreasing the time to achieve therapeutic vancomycin concentrations in critically ill patients: Developing and testing of a dosing nomogram. *Crit Care.* 2014;18:654.
10. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK, Scharf C, Maier B, Schmitt MV, et al. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: A prospective observational study. *Crit Care.* 2017;21:263.