

Tasa de filtración glomerular: recopilación de algunas fórmulas matemáticas usadas en farmacocinética y dosificación

Glomerular filtration rate: compilation of some mathematical formulas used in pharmacokinetics and dosage

Taxa de filtração glomerular: compilação de algumas fórmulas matemáticas usadas em farmacocinética e dosagem

Juan José Vargas Mamani¹

 <https://orcid.org/0000-0003-1323-4597>

Resumen

En la primera parte se realizó una introducción del significado de la tasa de filtración glomerular, después se definió el uso de la depuración de la creatinina, el cuál es el método más conocido de medida de la función renal, luego se hizo un resumen de las fórmulas matemáticas de predicción de tasa de filtración glomerular divididas en tres grupos, en base a la creatinina, la cistatina C y la inulina. El artículo continúa con una explicación de la relación entre la tasa de filtración glomerular y la depuración de creatinina además de mencionar su importancia en la dosificación, finaliza con una lista de medicamentos cuya excreción es principalmente urinaria y que son de naturaleza polar.

Palabras clave: depuración de creatinina, tasa de filtración glomerular, cistatina C, inulina

Abstract

In the first part, an introduction of the meaning of the glomerular filtration rate was made, then the use of creatinine purification was defined, which is the most known method of measuring renal function, A summary was then made of the mathematical formulas for predicting the glomerular filtration rate divided into three groups, based on creatinine, cystatin C and inulin. The article continues with an explanation of the relationship between the rate of glomerular filtration and creatinine depuration in addition to mentioning its importance in the dosage, ends with a list of drugs whose excretion is mainly urinary and which are polar in nature.

Keywords: creatinine clearance, glomerular filtration rate, cystatin C, inulin

Resumo

Na primeira parte realizou-se uma introdução do significado da taxa de filtração glomerular, depois definiu-se o uso da depuração da creatinina, o qual é o método mais conhecido de medição da função renal, logo se fez um resumo das fórmulas matemáticas de predição de taxa de filtração glomerular divididas em três grupos, com base na creatinina, cistatina C e inulina. O artigo continua com uma explicação da relação entre a taxa de filtração glomerular e a depuração de creatinina além de mencionar a sua importância na dosagem, termina com uma lista de medicamentos cuja excreção é principalmente urinária e que são de natureza polar.

Palavras-chave: depuração de creatinina, taxa de filtração glomerular, cistatina C, inulina

¹Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. Maestro en Ciencias: Química de Productos Naturales. Docente auxiliar a tiempo completo. Facultad de Ciencias de la Salud. Tacna, Perú

Introducción

Los dos mecanismos principales por los cuales los fármacos se eliminan del organismo son a través del metabolismo hepático (hígado) y la excreción renal (riñón). Cuando la excreción renal es la ruta principal, una pérdida de la función renal afectará drásticamente la velocidad a la que se elimina el fármaco del cuerpo¹

Los fármacos polares se eliminan predominantemente por excreción renal y generalmente son afectados por la función renal disminuida, con muchos fármacos, es importante alcanzar y mantener una concentración de fármaco específica en la sangre para realizar el efecto terapéutico adecuado.²

Los riñones reciben aproximadamente el 20 % del gasto cardíaco (flujo sanguíneo) y filtran un estimado de 125 mL por minuto de plasma. A medida que se pierde la función renal, la cantidad de plasma filtrado por minutos decrece, con una disminución acompañante en el aclaramiento del fármaco. La tasa de filtración del riñón puede estimarse mediante varios métodos. Uno de los más útiles, sin embargo, es la estimación de la tasa de aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) mediante el uso de las fórmulas matemáticas, las cuales lo pueden predecir.³

Fórmula de Cockcroft-Gault⁵

La precisión de la ecuación de Cockcroft y Gault está basada en el supuesto de que, en la masa muscular y la creatinina, la excreción se puede predecir a partir de la edad, el peso y el sexo. Cualquier situación como una enfermedad que produzca atrofia muscular, amputación, avanzada edad u otro factor que disminuya la masa muscular dará valores poco precisos.

Para hombres:

$$Cl_{cr}(\text{ml/min}) = \frac{(140 - \text{edad del paciente en años}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica en mg/dL}}$$

Para mujeres:

$$Cl_{cr} = 0,85 \times Cl_{cr}(\text{para hombres})$$

Las fórmulas matemáticas sirven para brindar una medida aproximada de la depuración de creatinina sin la necesidad del método estándar el cual es muy complicado, por lo que su importancia radica en el ahorro de tiempo.

Basado en la depuración de creatinina

La creatinina es un producto de degradación del metabolismo muscular, generalmente se produce a un ritmo constante y en cantidades que dependen de la masa muscular del paciente, porque la creatinina se elimina del cuerpo esencialmente a través de la filtración renal, la reducción del rendimiento renal da como resultado una reducción de la tasa de depuración de creatinina. El valor normal de creatinina sérica en adultos es de 0,7 a 1,5 mg/dL. La tasa de aclaramiento de creatinina representa el volumen de plasma sanguíneo que se elimina de creatinina por filtración renal por minuto. Se expresa en mililitros por minuto.⁴

Además de las ecuaciones de Jelliffe y Cockcroft-Gault, se utilizan otras ecuaciones para estimar aclaramiento de creatinina, incluida la ecuación de Sanaka, para pacientes seleccionados mayores de 60 años; y la ecuación de Schwartz, para pacientes pediátricos y adolescentes o desde recién nacidos hasta los 17 años de edad.

Fórmula de Jelliffe

Esta fórmula tiene en cuenta la producción continua de creatinina y las fluctuaciones en la concentración de creatinina a lo largo del tiempo. Pero aún es menos precisa en comparación con la creatinina C y los métodos radiométricos de fibra óptica.⁶

Para hombres:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \frac{98 - 0,8 \times (\text{Edad del paciente en años} - 20)}{\text{Creatinina sérica en mg/dL}}$$

Para mujeres:

$$CL_{cr} = 0,9 \times CL_{cr} (\text{para hombres})$$

Fórmula de Schartz⁷

La ecuación de Schwartz, está destinada para pacientes pediátricos y adolescentes, o desde recién nacidos hasta los 17 años de edad.

Para pacientes adolescentes y pediátricos:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \frac{K \times \text{altura (cm)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Donde: K es una constante de un rango de 0,33 en neonatos y 0,70 para adolescentes.

Fórmula de Sanaka⁸

Esta fórmula sirve para predecir el aclaramiento de creatinina (Cl_{cr} , ml/min), fue desarrollada pensando en los ancianos con atrofia muscular crónica utilizando albúmina sérica. Para formularla se usó los datos de pacientes hospitalizados de entre 60 y 92 años. Las evaluaciones para el error predictivo, mostraron la utilidad de esta fórmula, la cual podría proporcionar estimaciones de Cl_{cr} más precisas y menos sesgadas que la fórmula de Cockcroft-Gault, incluso en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos con $Alb \leq 2,8$ g/dL.

Para hombres:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \frac{\text{Peso del paciente (kg)} \times [19 \times \text{Albumina plasmática (g/dL)} + 32]}{100 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Para mujeres:

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \frac{\text{Peso del paciente (kg)} \times [13 \times \text{Albumina plasmática (g/dL)} + 29]}{100 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Fórmula de Wright⁹

Destinada a pacientes ancianos o con algún cáncer específico, ha demostrado que la fórmula de Wright es la más precisa y menos sesgada en un rango de niveles de TFG (CL_{cr}).

Tasa de filtración glomerular:

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{\{[6580 - (38,8 * \text{edad})] * BSA * [1 - (0,168 * \text{sexo})]\}}{SCr}$$

Sexo: para hombre (0) y mujer (1)

SCr: creatinina sérica en (umol/L)

BSA: área de superficie corporal según fórmula de DuBois

GFR: tasa de filtración glomerular (siglas en inglés)

Fórmula de Walser¹⁰

En hombres:

$$TFG \text{ (ml/min)} = \left[\frac{7,57}{(Cr * 0,0884)^{-1}} \right] - (0,103 * \text{edad}) + (0,096 * \text{peso}) - 6,66$$

En mujeres:

$$TFG \text{ (ml/min)} = \left[\frac{6,05}{(Cr * 0,0884)^{-1}} \right] - (0,08 * \text{edad}) + (0,08 * \text{peso}) - 4,81$$

Donde:

Cr = creatinina sérica en mmol/L

Peso = kg

Fórmulas de Levey¹¹

$$CL_{cr} \text{ (ml/min)} = 170 * Cr^{-0,999} * \text{edad}^{-0,176}$$

Factores de multiplicación: 170 * 0,762 (si es mujer) y por 1,180 (si el paciente es de raza negra)

Fórmula alternativa en base al nitrógeno ureico.

$$TFG \text{ (ml/min)} = 170 * (\text{nitrógeno ureico})^{-0,170}$$

Fórmula alternativa en base a la albumina sérica.

$$TFG \text{ (ml/min)} = 170 * (\text{albumina serica})^{-0,318}$$

Donde:

Cr = creatinina sérica en mg/dL

Edad en años

Nitrógeno ureico en mg/dL

Albumina sérica en g/dL

Fórmula de Nankivell¹²

La ecuación de Nankivell fue creado para estimar la TFG en pacientes candidatos a trasplante renal.

$$\text{TFG (ml/min)} = \left[\frac{6700}{(\text{Cr} * 88,4)} \right] + \left(\frac{\text{peso}}{4} \right) - \left(\frac{\text{urea}}{2} \right) - \left[\frac{100}{\text{altura}^2} \right] + (35 \text{ en hombre o } 25 \text{ en mujer})$$

TFG = tasa de filtración glomerular

Cr = creatinina sérica en mg/dL

Urea = en mmol/L

Peso = kg

Altura = metros

Basado en la depuración de cistatina-C

La cistatina C o cistatina 3 (también denominada, trazas gamma, post-gammaglobulina o polipéptido básico neuroendocrino) se ha propuesto como un marcador alternativo valioso probado en orina y sangre, particularmente en situaciones en las que las estimaciones de TFG basadas en creatinina no proporcionan una estimación precisa. Si la función renal y la tasa de filtración glomerular disminuyen, los niveles sanguíneos de cistatina C aumentan. Los niveles séricos de cistatina C son una prueba más precisa de la función renal que los niveles séricos de creatinina.¹³

Pruebas recientes han sugerido que la cistatina C (Cys C) puede ser útil como marcador de la filtración glomerular. La Cys C es una proteína que pertenece a un grupo de inhibidores de cisteína proteasas producidas principalmente por células nucleadas. Debido al bajo peso molecular se filtra fácilmente. Además, su concentración sérica es independiente del sexo, la edad o la masa muscular, es decir, los factores de confusión típicos al evaluar la tasa de filtración glomerular (TFG).

Ecuaciones de tasa de filtración glomerular usando cistatina-C

Fórmula de Grubb¹⁴

Grubb et al., analizaron la relación de la concentración de cistatina C evaluada mediante el método inmunoturbidimétrico, del cual se obtuvo la fórmula de TFG a partir del aclaramiento de iohexol en 536 pacientes.

$$\text{TFG (ml/min)} = 83,93 * (\text{Cistatina C})^{-1,676}$$

Cistatina C: concentración en mg/L

Se multiplica por 1,384 si son niños menores de 1 año

Fórmula de Larsson¹⁴

Larsson et al., después del examen de 100 pacientes, compararon la TFG obtenida del aclaramiento de iohexol con cistatina C y concentración de creatinina. Para la concentración de cistatina C obtenida, por el método turbidimétrico propusieron la fórmula:

$$\text{TFG (ml/min)} = 77,239 * (\text{Cistatina C})^{-1,2623}$$

Cistatina C: concentración en mg/L

Fórmula de le Bricon¹⁵

Entre 25 pacientes después de un trasplante renal, Le Bricon et al. compararon la TFG obtenida de la depuración de Creatinina – EDTA con la concentración de cistatina C obtenida por nefelometría. Ellos desarrollaron una fórmula:

$$\text{TFG (ml/min)} = \frac{78}{\text{Cistatina C}} + 4$$

Cistatina C: concentración en mg/L

Fórmula de Hoek¹⁵

Entre 123 pacientes, en su mayoría con enfermedades renales y diabetes tipo 2, Hoek et al. compararon la TFG obtenida del aclaramiento de iotalamato con aclaramiento de creatinina obtenido de la fórmula de Cockcroft-Gault, y con la concentración de cistatina C obtenida por método nefelométrico. Se alcanzó una estimación precisa de la TFG después de la aplicación de la fórmula:

$$\text{TFG (ml/min)} = -4,32 + 80,35 * \frac{1}{\text{Cistatina C}}$$

Cistatina C: concentración en mg/L

Fórmula de Zappitelli¹⁶

La fórmula de Zappitelli no debe ser usado en neonatos, tiene una mayor utilidad en trastornos nefrológicos, trasplante renal, espina bífida, o pacientes sometidos quimioterapia.

$$\text{TFG (ml/min)} = \frac{75,94}{(\text{Cistatina C})^{1,17}}$$

Cistatina C: concentración en mg/L

Basado en la depuración de inulina

Es una sustancia filtrada libremente por los glomérulos y que no es reabsorbida, no es metabolizada ni secretada por los túbulos renales, su aclaramiento equivale a la TFG, esto es así en estas circunstancias porque la cantidad de dicha sustancia excretada en la orina en un minuto sería igual a la cantidad que se ha filtrado en los glomérulos en el mismo tiempo. Si se conoce la concentración de la sustancia en el plasma (que es la misma que en el filtrado glomerular), el volumen de aclaramiento debe representar el volumen del filtrado glomerular.¹⁷

El polisacárido inulina (peso molecular alrededor de 5000), se extrae de las raíces de las dalias. Aunque la inulina no se encuentra naturalmente en el plasma humano, no es tóxica y puede inyectarse o infundirse en el torrente sanguíneo, su concentración también se puede medir con facilidad y precisión. En el varón adulto, la TFG es de 125 mililitros por minuto por 1,73 metros cuadrados de superficie corporal. En la mujer adulta, los valores son aproximadamente el 85 % de la misma área de superficie corporal. El aclaramiento de inulina ahora se acepta como el estándar para la estimación de la TFG. Los estudios de depuración de inulina documentan una disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular (TFG) después de los 40 años, con una disminución relativamente mayor en los hombres.¹⁸

Además de la disminución de la TFG con el envejecimiento, puede haber una reducción de la "reserva" renal. Mientras que algunos estudios sugieren que los seres humanos que envejecen

muestran un aumento normal de la TFG después de la infusión de aminoácidos, otros han mostrado una reducción marcada en los aumentos en el flujo plasmático renal y la TFG en respuesta a la infusión simultánea de aminoácidos y dopamina en ancianos sanos.

En el método clásico, la inulina se administra como dosis inicial para alcanzar concentraciones plasmáticas cercanas a 300 a 400 mg/L y se infunde constantemente para mantener niveles constantes. La recolección de orina precisa, se realiza mediante el uso de cateterismo vesical, micción espontánea en bolsas de plástico o una bandeja de recolección. El estudio de aclaramiento se realiza durante un período de 3 a 4 horas.¹⁹

$$Cl_{in} (\text{ml/min}) = \frac{U_{in} * V}{P_{in}}$$

Se da en ml/min, donde:

Cl_{in} = depuración de inulina

U_{in} = concentración de inulina en mg/ml de orina

V = volumen de orina en ml/min

P_{in} = concentración de inulina en mg/ml de plasma

El valor de la depuración de inulina es aproximadamente de 125 ml/min

Significancia de la depuración de creatinina

Generalmente, un valor de aclaramiento de creatinina normal indica que el riñón está funcionando normalmente. En algunos estados de enfermedad o condiciones patológicas, o en la población anciana, es probable que el aclaramiento de creatinina se altere. Si se reduce el aclaramiento de creatinina, se debe considerar el ajuste de la dosis de los medicamentos que se eliminan por los riñones. No ajustar la dosis de un fármaco resultará en una cantidad de medicamento con muchas mayores concentraciones (quizás concentraciones tóxicas) para la misma dosis de la droga. Una alternativa para ajustar la dosis de un medicamento es para disminuir la frecuencia normal a la que se administra la dosis.²⁰

Tasa de filtración glomerular

El aclaramiento de creatinina (Cr_{cl}) es una estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG), sin embargo, el CL_{cr} es levemente más alto que el TFG verdadero porque la creatinina es secretada por el túbulo proximal (además de ser filtrada por el glomérulo). La secreción adicional del túbulo proximal eleva falsamente la estimación de CL_{cr} de la TFG.

Aplicación de fármacos

La TFG es importante en los fármacos polares cuya excreción es exclusiva o casi exclusiva por vía renal.

Tabla 1

Lista de medicamentos polares

Antibióticos	Otros
Aminoglucósidos	Acetazolamida
Ampicilina	Alopurinol
Cefalosporinas	Anfetamina
Etambutol	Amilorina
Lincomicina	Atropina
Metotrexato	Clorpropamida
Penicilinas	Cimetidina
Polimixina B	Diureticos tiazidicos
Sulfonamidas	Furosemida
Tetraciclinas	Metildopa
Vancomicina	Ranitidina

Conclusiones

Las fórmulas de predicción de TFG (GFR en inglés) deben ser evaluadas y elegidas por el personal médico de acuerdo a cada caso, son muy variadas y no están exentas de error, pero son de gran utilidad en el ajuste de dosis y en farmacocinética clínica.

Referencias

1. María Carmen d' Ocon Navaza, José Carlos Vicente García, María José García García-Saavedra. Fundamentos y técnicas de análisis bioquímico. Ed Thomson-Paraninfo. España. 2006
2. Horde GW, Gupta V. Drug Clearance. [Updated 2020 Oct 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557758/>
3. Pagana, K.D. Pagana, T.J. Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio. 11° edición. Ed Elsevier España 2001. <https://books.google.com.pe/books?id=5tIZkRRQT28C>
4. Kaplan Lawrence, Pesce Amadeo. Química Clínica Técnicas de laboratorio – Fisiopatología – métodos de análisis. Ed. Médica Panamericana. 1991.
5. Drinka P, J: Estimating Creatinine Clearance from Serum Creatinine in Chronically Immobilized Nursing Home Residents. *Nephron* 1987; 47:310-311. DOI: 10.1159/000184532
6. Sunder S, Jayaraman R, Mahapatra HS, *et al.* Estimation of renal function in the intensive care unit: the covert concepts brought to light. *J Intensive Care*. 2014; 2(1):31. Published 2014 May 7. DOI:10.1186/2052-0492-2-31
7. Howard Hansel. *Pharmaceutica Calculations*. 13° edición. Ed Wolters kluwer – Lippincott Williams & Wilkins. China. 2010. <https://pharmacyfunblog.files.wordpress.com/2016/11/pharmaceutical-calculations-ansel-13th-edition.pdf>
8. Sanaka M, Takano K, Shimakura K, Koike Y, Mineshita S. Serum albumin for estimating creatinine clearance in the elderly with muscle atrophy. *Nephron*. 1996; 73(2):137-44. DOI: 10.1159/000189030.
9. Evaluation of the Cockcroft–Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients Marx, G.M. *et al.* *Annals of Oncology*, 2004. Volume 15, Issue 2, 291 – 295. DOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdh079>
10. Mariat C, Alamartine E, Barthelemy JC, De Filippis JP, Thibaudin D, Berthoux P, Laurent B, Thibaudin L, Berthoux F. Assessing renal graft function in clinical trials: can tests predicting glomerular filtration rate substitute for a reference method? *Kidney Int*. 2004 Jan; 65(1):289-97. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00350.x.
11. Townamchai N, Praditpornsilpa K, Chawatanarat T, Avihingsanon Y, Tiranathanagul K, Katavetin P, Susantitaphong P, Kanjanabuch T, Tungsanga K, Eiam-Ong S. The validation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equation for renal transplant recipients. *Clin Nephrol*. 2013 Mar; 79(3):206-13. DOI: 10.5414/CN107662.
12. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, Larsson A, Bökenkamp A, Yasuda Y, Blufpand H, Lindström V, Zegers I, Althaus H, Blirup-Jensen S, Itoh Y, Sjöström P, Nordin G, Christensson A, Klima H, Sunde K, Hjort-Christensen P, Armbruster D, Ferrero C. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem*. 2014 Jul; 60(7):974-86. DOI: 10.1373/clinchem.2013.220707.
13. Sunder S, Jayaraman R, Mahapatra HS, *et al.* Estimation of renal function in the intensive care unit: the covert concepts brought to light. *J Intensive Care*. 2014; 2(1):31. DOI:10.1186/2052-0492-2-31

14. P Mysliwiec, P Jasiewicz, HR Hady, B Choromanska, B Mroczko, H Mysliwiec, A Siemiatkowski, J Dadan, M Szmitkowski, Creatinine or cystatin C – which is a better index of renal function in morbid obesity?, *Advances in Medical Sciences*, 2013, Volume 58, Issue 2376-381. DOI: <https://doi.org/10.2478/ams-2013-0020>.
15. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D: Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 46: 1206 – 1207, 2000. DOI: 10.1515/CCLM.2005.163.
16. Sturgeon C, Sam AD 2nd, Law WR. Rapid determination of glomerular filtration rate by single-bolus inulin: a comparison of estimation analyses. *J Appl Physiol* (1985). 1998 Jun; 84(6):2154-62. DOI: 10.1152/jappl.1998.84.6.2154. PMID: 9609812.
17. Lynch MJ, Raphael SS, Mellor LD. *Métodos de laboratorio*. 2a ed. México: Editorial Interamericana, 1996; 1: 104-116.
18. Tsinalis D, Thiel GT. An easy to calculate equation to estimate GFR based on inulin clearance. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Oct; 24(10):3055-61. DOI: 10.1093/ndt/gfp193.
19. Onyekwelu, J. Nwankwo, C. Significance of the difference in the estimates of glomerular filtration rate obtained using different models. *Niger J Clin Pract*. 2019. (22) 258 – 264. DOI: 10.4103/njcp.njcp_360_17
20. Joaquín Álvarez Gregori, Carlos G. Musso, José R. Jauregui; Juan F. Macías Núñez. RENAL FUNCTIONAL EQUATIONS: THEIR EVOLUTION AND ROLE IN CKD PATIENTS. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* 2013; 1:56-61.

Correspondencia:
ogiva64@gmail.com

Fecha de recepción: 27/01/2021
Fecha de aceptación: 12/03/2021