

Revisión de la literatura

Reserva funcional renal como parámetro de función renal y aplicabilidad en la práctica clínica: Revisión de tema.

Renal functional reserve as a parameter of renal function and applicability in clinical practice: Literature review.

Álvaro-Fernando Restrepo-de Vivero^{1,a}, Isabella Valencia-León^{1,a},
Angélica García^{2,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
2. Química, Doctora en Ciencias Químicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Isabella Valencia León
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7732-7197>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: isabella703@hotmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 12 de diciembre de 2020.

ACEPTADO: 28 de abril de 2021.

RESUMEN

La evaluación de la función renal en la práctica clínica se realiza midiendo la tasa de filtración glomerular (TFG) o los niveles de creatinina sérica (Cr). Estos parámetros no son lo suficientemente sensibles para identificar una injuria renal aguda subclínica, los valores de TFG y de Cr pueden permanecer estables incluso con una pérdida del 50% de las nefronas debido a un proceso de hiperfiltración compensatorio. La medición de la reserva funcional renal (RFR) es un mejor marcador para identificar el daño renal agudo subclínico. Por lo cual este artículo propone realizar una revisión de tema de la literatura publicada entre 2010-2020 sobre la reserva funcional renal como parámetro de función renal utilizando 53 artículos y un libro.

Palabras clave: Reserva funcional renal, nefrología, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, tasa de filtración glomerular, pruebas de función renal.

ABSTRACT

The evaluation of renal function in clinical practice is performed by measuring the glomerular filtration rate (GFR) or serum creatinine levels (Cr). These parameters are not sensitive enough to identify an acute subclinical renal injury, TFG and Cr values can remain stable even with a loss of 50% of the nephrons due to a compensatory hyperfiltration process. The measurement of renal functional reserve (RFR) is a better marker for identifying subclinical acute renal damage. Therefore, this article proposes a review of the literature published between 2010-2020 about the renal function reserve as a renal function parameter using 53 articles and a book.

Key words: Renal functional reserve, nephrology, renal insufficiency acute, renal insufficiency chronic, glomerular filtration rate, kidney function tests.

Restrepo-de Vivero AF, Valencia-León I, García A. Reserva funcional renal como parámetro de función renal y aplicabilidad en la práctica clínica: Revisión de tema. *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(3):29-36.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El análisis de la función renal permite evaluar el correcto funcionamiento de los riñones o por el contrario identificar la presencia de alguna alteración. Determinar un *Gold Standard* para la evaluación de la función renal es una tarea compleja, la utilización de un instrumento de medición específico dependerá del cuadro clínico del paciente. Se cuenta con varios métodos de medición como lo es la estimación de la tasa de filtración glomerular mediante el aclaramiento de sustancias exógenas como la inulina marcada con cromo 51 o ácido etilendiaminotetraacético; otro mecanismo utilizado para la estimación de la tasa de filtración glomerular corresponde a la aplicación de fórmulas que tienen en cuenta la creatinina sérica siendo este el método más utilizado en la práctica clínica.¹

Actualmente la tasa de filtración glomerular (TFG) es el marcador renal utilizado clínicamente para evaluar la función renal, su medición constituye un criterio para definir una injuria renal aguda o enfermedad renal crónica en los pacientes.² Estos valores basales varían dependiendo de la edad, sexo y talla e incluso se presentan fluctuaciones durante el día.³ En la práctica clínica se toman como valores de referencia una TFG de 120 mL/min/1,73 m² para los hombres y 110 mL/min/1,73 m² en las mujeres; a medida que pasan los años se presenta una disminución en los valores de TFG basal con una reducción aproximada de 0,8 mL/min/1,73 m²/año a partir de los 30 años.^{3,4} En condiciones normales los riñones funcionan en un 75% de su capacidad máxima, cuando se encuentran bajo un estímulo fisiológico o patológico se produce un incremento de la tasa de filtración glomerular basal.^{3,5} Los valores de TFG pueden permanecer estables incluso con una pérdida en el funcionamiento de las nefronas hasta de un 50%, momento en el cual se puede estimar una TFG <60 mL/min/1,73 m².⁴ Es por esto que los valores de TFG no se consideran sensibles para la detección de una enfermedad renal temprana o para realizar el seguimiento de una enfermedad renal.^{3,4}

La reserva funcional renal (RFR) se conoce como la diferencia entre la tasa de filtración glomerular basal y la tasa de filtración glomerular bajo estrés.^{3,6} Estas situaciones de estrés, dadas por estímulos fisiológicos o patológicos, obligan a los riñones a llevar al máximo su capacidad de filtración por lo tanto, el valor de reserva funcional renal se puede considerar como un parámetro más sensible para evaluar daño renal subclínico.³ Se han descrito dos métodos que permitan realizar una medición de la RFR; el primero consiste en una ingesta mínima de un gramo de proteína por kilogramo, preferiblemente animal y debe ser administrada por vía oral;⁵ el segundo método consiste en una infusión de aminoácidos específicos para este proceso como la arginina y la glicina, los valores normales de esta prueba corresponden a un aumento de la velocidad de filtración glomerular que está entre 10% a 25%.⁵ Otros mecanismos utilizados para la medición de la

RFR consisten en infusión de dopamina (2,0 ug/kg/min) la cual puede ser administrada en conjunto con la infusión de aminoácidos, infusión de glucagón (10-20 ug/kg/min) o la utilización del ultrasonido Doppler por medio del cual se obtienen parámetros como índice de resistencia, el índice de pulsatilidad y la variación del índice de resistencia renal intraparenquimatosa.^{5,7}

Con base en lo anterior, la utilización de la RFR como marcador renal puede ser usada en diferentes escenarios, dentro de las posibles aplicaciones se encuentra:

- Medición rutinaria que permita individualizar a los pacientes que requieran iniciar con un plan de renoprotección de manera temprana.⁸
- Recuperación de la función renal, a través del aumento total o parcial de la RFR, posterior a una insuficiencia renal aguda (IRA).⁹
- Establecer si la RFR preoperatoria puede predecir una IRA postoperatoria, específicamente cirugía cardíaca.¹⁰
- Parámetro de estratificación de aquellos donantes vivos de riñón, teniendo en cuenta la escasez de donantes de riñón fallecidos ha llevado a la selección de pacientes considerados limítrofes debido a características como mayor edad, hipertensión controlada, proteinuria de bajo grado e IMC hasta 35.¹¹

Por tanto, se realizó una revisión de tema de la literatura publicada entre los años 2010 y 2020, de los reportes sobre la reserva funcional renal como parámetro de función renal encontrando 53 artículos y un libro los cuales permitieron responder a la pregunta ¿Existe reporte en la literatura publicada entre 2010-2020 que describa el concepto de reserva funcional renal como parámetro de función renal?

CONCEPTO DE RESERVA FUNCIONAL RENAL

El riñón se compone aproximadamente de 800.000 a 1.200.000 unidades funcionales denominadas nefronas las cuales se componen por un glomérulo y un túbulo. La filtración de la sangre ocurre en cada glomérulo y la suma en la filtración de cada una de las nefronas constituye la tasa de filtración glomerular, la cual sirve como indicador de la función renal.^{3,9} La tasa de filtración glomerular es un proceso dinámico dado que las nefronas no funcionan a su capacidad máxima y se adaptan a las necesidades metabólicas del momento.⁵

Los primeros en describir el concepto de la reserva funcional renal fueron Verney y Cam en el año 1930 después de analizar si el riñón se adapta a la pérdida de una fracción de sus nefronas así como los mecanismos por los cuales lograba esto, estos autores concluyeron que una disminución en la masa renal conllevaba a un incremento en el trabajo de filtración por parte de cada nefrona

como mecanismo de compensación que permitiera mantener la función renal.¹³ A partir de esto, se definió la tasa de filtración glomerular como la diferencia entre la TFG basal y la TFG bajo estrés, representando la capacidad renal de respuesta frente a estímulos fisiológicos o patológicos para mantener la homeostasis. Este valor puede expresarse en porcentaje (%) o mL/min de la TFG basal.⁵

RESPUESTA RENAL A PROTEÍNAS

Medio siglo después de la publicación del estudio por Verney y Cam, Bosch *et al* diseñaron un estudio enfocado a investigar el efecto que tienen el consumo de altos contenidos de proteínas sobre la tasa de filtración glomerular mediante la evaluación de la variación en el aclaramiento de creatinina y la tasa de filtración glomerular en un grupo con dieta hiperproteica y otro con una dieta vegetariana; encontrando un aumento en la función renal horas después del alto consumo de proteínas.¹⁴

Es importante saber que en sujetos sanos la TFG aumenta después de una carga proteica por un incremento en el flujo sanguíneo renal (FSR) y disminución de la resistencia vascular renal, al dilatarse las arteriolas glomerulares aferente y eferente, sin aumento en la fracción de filtración.¹⁵ Por ende, se dice que el aumento en la velocidad de filtración glomerular (VFG) es directamente proporcional al aumento en el FSR.⁵ Varios estudios comprueban lo anterior y también muestran como la fracción de filtración tiene cambios mínimos al tener respuestas fisiológicas, lo que nos muestra que hay dilatación tanto de la arteriola aferente como eferente. Basado en lo anterior, se puede concluir que los cambios hemodinámicos que suceden en el riñón son producto de tres mecanismos: Mecanismos metabólicos, factores humorales y mecanismos renales intrínsecos.^{2,16}

Dentro de las causas mencionadas previamente, está la interacción que tiene el glucagón, el cual se relaciona con los cambios hemodinámicos pero se cree que esta hormona por sí sola no es suficiente para aumentar la TFG, por lo que se ha planteado la interacción junto con Angiotensina II, prostaglandinas y vasopresinas.¹⁷ Sin embargo, no se ha establecido una clara descripción que explique el aumento de la TFG con la ingesta de proteínas.² Según De Moor *et al.* después a la ingesta de proteínas por vía oral se produce un aumento de la TFG en la primera hora después de la carga de proteínas, y el efecto máximo se produce alrededor de las 2-2,5 horas.⁹ De esta misma manera, se ha demostrado que la TFG puede tener variaciones con la rutina diaria, lo que quiere decir que el contenido proteico de la dieta influye en los valores de la tasa de filtración glomerular.¹⁶

MEDICIÓN DE LA RESERVA FUNCIONAL RENAL

La reserva renal funcional, se introdujo en la comunidad médica

para definir la capacidad del riñón de incrementar la tasa de filtración glomerular bajos ciertos estímulos, tanto fisiológicos como el embarazo o patológicos como el riñón solitario.^{16,19} A parte de estos estímulos, la administración de proteínas también puede inducir un aumento de la TFG, el cual se estima que aumente desde la primera o segunda hora después de la administración de 1-1,2 g/kg de proteína.¹⁷ Es importante una hidratación adecuada, para hacer medición de la TFG, ya que la hipovolemia bloquea la respuesta a la estimulación, por lo que los valores pueden salir alterados y darnos resultados falsos.⁵

La medición de este término se hace de diferentes maneras, una de estas es a través de la diferencia entre la TGF basal con la TGF seguida por una estimulación por la ingestión de carne de res.^{18,20} Por otra parte, Hellerstein *et al* diseñaron otra forma de medición desde un protocolo el cual usan creatinina modificada por cimetidina como marcador de filtración, con la comida proteica consistente en alimentos libres de creatinina preformada y precursores de creatinina, la idea del uso de la cimetidina es debido a un bloqueo de la secreción tubular de creatinina, que resulta en un aumento de la tasa de filtración glomerular.²⁰ Otra técnica para calcular la RFR por medio de una ecografía renal Doppler, se hace midiendo el índice resistivo (RI) y el índice pulsativo (PI), sus valores normales son considerados como máximo hasta 0,70 y 1,20 respectivamente y son relacionados con un aumento de la resistencia vascular renal, estos índices son indirectos pero son índices sensibles para la indicación de vasoconstricción, esta técnica tiene como ventaja que brinda una evaluación de RFR con un método no invasivo. Sin embargo, aún son pocos los estudios que reportan la medición de reserva funcional renal en pacientes con deterioro renal mediante una ecografía renal Doppler.²¹

RESERVA FUNCIONAL RENAL EN DIVERSOS ESCENARIOS CLÍNICOS

Dentro de las situaciones de estrés fisiológico que pueden generar un incremento de la tasa de filtración glomerular encontramos: Alto consumo de proteína, alto consumo de líquidos, embarazo, envejecimiento y alto gasto cardíaco.⁹ Se han descrito algunas patologías que actúan como factores estresantes en el riñón generando una hiperfiltración secundaria en las nefronas residuales como: enfermedad renal crónica (ERC), insuficiencia renal aguda (IRA), insuficiencia cardíaca congestiva y síndrome cardiorenal tipo II.⁹

Embarazo

El embarazo es un estado de hiperfiltración y expansión de volumen. Se genera un incremento entre el 40-50% de la tasa de filtración glomerular basal.²² En un estudio realizado por Ronco *et al* se midió la TFG en 29 mujeres en embarazo sin enfermedad renal durante nueve meses, mostrando un incremento mayor ha-

cia el término del embarazo (TFG basal promedio de $99,8 \pm 12,8$ ml/min por $1,73 \text{ m}^2$ al principio del embarazo y una TGF basal promedio de $149,6 \pm 12,5$ ml/min por $1,73 \text{ m}^2$ en el noveno mes de gestación $p < 0,005$).²³ Dentro de los factores descritos que explican este aumento encontramos un incremento en el flujo plasmático renal, cambios en el coeficiente de ultrafiltración debido a alteraciones en el área de superficie efectiva disponible para filtración y ligeros cambios en el delta de presión hidrostática del capilar glomerular y el espacio de Bowman.²² Se han realizado estudios en mujeres embarazadas sin ninguna patología y se demostró que este aumento en la TFG basal es paralelo a una disminución en la RFR que es más evidente en el tercer trimestre de embarazo.^{3,23} La aparición de una enfermedad renal previo a un embarazo puede generar una pérdida en la masa renal con una consecuente disminución en la reserva funcional renal, comprometiendo la respuesta fisiológica durante un embarazo y predisponiendo a la aparición de alteraciones del embarazo en el periodo tardío. Es por esto que se podría incorporar la evaluación de la tasa de filtración glomerular frente a un estímulo de estrés en la consulta preconcepcional para predecir la respuesta renal en embarazos futuros.^{3,23}

Envejecimiento

Con el envejecimiento se producen unos cambios morfológicos renales que llevan a una disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular. En este grupo etario se ha observado que se preserva la respuesta renal frente a una carga proteica, pero la magnitud de esta respuesta es menor si se compara con personas más jóvenes.^{3,24} En un estudio realizado por Musso *et al* en 16 individuos sanos se encontró una respuesta renal positiva posterior a una carga oral proteica de $122,5 \pm 25$ mL/min en el grupo de 20-40 años mientras que en el grupo >74 años la respuesta fue de $51,6 \pm 0,4$ mL/min, con estos resultados se puede denotar un delta de TFG significativamente algo en el grupo más joven con respecto a los >74 años ($p=0,002$).²⁴ Frente a una carga oral proteica se incrementa la absorción de aminoácidos en el túbulo proximal produciendo un aumento en la absorción de cloruro de sodio lo que conduce a una vasodilatación arteriolar aferente (por liberación de prostaglandinas, óxido nítrico y cininas), aumento del flujo sanguíneo renal y de la TFG.²⁵ La disminución en la respuesta se debe a una disminución en el funcionamiento de las moléculas vasodilatadoras, filtración glomerular y asa ascendente de Henle.²⁴

Síndrome cardiorrenal tipo II

Estos pacientes desarrollan inicialmente una insuficiencia cardíaca con una disminución ya sea sistólica o diastólica que tiene como resultado una disminución en el gasto cardíaco y en el volumen sistólico lo que lleva a una perfusión inadecuada de los tejidos.²⁶ A nivel renal, se encuentra una reducción del flujo plasmático renal

y una presión en la filtración intraglomerular elevada debido a vasoconstricción de la arteriola eferente, estas alteraciones pueden desencadenar lesión en los podocitos y cambios ateroscleróticos como glomeruloesclerosis focal y segmentaria.²⁷ A pesar de que estos cambios en la arquitectura glomerular afectan la TFG basal y podrían llevar al desarrollo de una enfermedad renal crónica, durante mucho tiempo el valor de esta TFG basal puede permanecer normal debido a la utilización de la RFR mediante una hiperfiltración de las nefronas restantes compensando la pérdida funcional de algunas nefronas. Por tanto, la medición de la reserva funcional renal en pacientes con patología cardíacas puede servir como indicador más preciso para identificar una injuria renal aguda.⁹

Injuria renal aguda

El desarrollo de una injuria renal aguda presenta consecuencias a corto plazo como el incremento de la tasa de mortalidad hospitalaria especialmente en los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal, dentro de las consecuencias a largo plazo de describe mayor riesgo de mortalidad y desarrollo de enfermedad renal crónica con una posible progresión a una enfermedad renal en fase terminal.²⁸ Tanto la recuperación completa definida como el retorno a la función renal basal normal como la recuperación incompleta se han relacionado con una progresión a enfermedad renal crónica, los mecanismos involucrados en esta progresión comprenden: pérdida crítica de la masa funcional de la nefrona que no se puede recuperar a pesar de la capacidad regenerativa del riñón (especialmente la regeneración del endotelio vascular lesionado) y una respuesta inflamatoria persistente.^{9,28} Posterior a la resolución del cuadro de injuria renal aguda la TFG puede regresar a la normalidad debido a un proceso de hiperfiltración, por lo cual se disminuye su reserva funcional renal.²⁹ La medición de la RFR mediante infusión de aminoácidos durante el cuadro de injuria renal aguda puede contribuir a un deterioro mayor de esta función renal. Sin embargo, la medición de la RFR posterior al episodio de injuria renal aguda permitirá identificar los pacientes con una recuperación completa de la función renal y aquellos con recuperación parcial quienes presentan una reducción de su RFR como mecanismo compensatorio.^{9,29} En el contexto de cirugías cardíacas, la lesión renal aguda complica hasta el 36% de estos procedimientos y predice la mortalidad a largo plazo independientemente de otros factores de riesgo, por lo tanto es necesario identificar de manera preoperatoria aquellos pacientes con mayor riesgo para desarrollar injuria renal aguda. En un estudio realizado por Husain-Syed *et al* se utilizó la reserva funcional renal como método evaluador de la función renal preoperatoria, se encontró una RFR significativamente más baja en los pacientes que desarrollaban injuria renal aguda posterior a la cirugía (RFR: $15,5 \pm 8,7$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) con respecto a los que no desarrollaron injuria renal aguda (RFR: $27,0 \pm 8,6$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$). Se encontró que aquellos pacientes con un valor de RFR inferior a 15 ml/min/ $1,73$

m² (sensibilidad: 67% y especificidad del 94%) tenían un riesgo 10 veces mayor de desarrollar injuria renal aguda postoperatoria.³⁰

Enfermedad renal crónica

Estos pacientes presentan una reducción en la cantidad de nefronas funcionantes que obliga a aquellas nefronas remanentes a aumentar su capacidad de filtración para poder mantener la TFG basal en valores normales, llevando a una disminución de la reserva funcional renal.^{19,31} Estos casos de hiperfiltración disminuyen la capacidad de respuesta renal en casos de mayor demanda. En un estudio realizado por Barai *et al*, no se observó una disminución significativa en la reserva funcional renal entre adultos sanos y aquellos pacientes con ERC en estadio 1. Sin embargo, se observó una disminución significativa en la RFR entre las personas sanas (RFR: 23,4±12,02 %) y aquellas con ERC estadio 2 (RFR: 15,4±13,6%), estadio 3 (RFR: 8,9±16,1%) y estadio 4 (RFR: 6.7±17.4%); esta disminución se iba acentuando a medida que se generaba una progresión de la enfermedad.³¹

La renoprotección en estos pacientes es fundamental, especialmente mediante un control farmacológico como la utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, puesto que contribuye a una conservación de la función renal.^{32,33} Para esto es aconsejable la realización de pruebas de función renal que determinen la TFG basal así como la RFR, esta última es de especial importancia dado que permitirá diagnosticar de manera más precisa el daño renal así individualizar la terapia mediante ajustes en las tácticas de renoprotección con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{32,33}

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) puede ser debido a un aumento de la resistencia vascular sistémica, del gasto cardíaco o ambos; estos aspectos son regulados por procesos hemodinámicos, neurales, humorales y renales.³⁴ En la fisiopatología de la hipertensión se ha identificado la importancia del sistema renina-angiotensina-aldosterona el cual influye y altera la regulación humoral y/o neural; como resultado de este tenemos una mayor producción de endotelina, inhibición del óxido nítrico y prostaciclina entre otras sustancias vasopresoras endógenas.³⁵ A nivel renal se presenta una alteración progresiva del parénquima renal debido a mecanismos como daño celular hipóxico, daño al epitelio tubular y desviación del filtrado urinario en lesiones de tipo glomeruloesclerosis focal y segmentaria.³⁶ El proceso de hiperfiltración que se genera en esta enfermedad debido a la lesión del parénquima conduce a una pérdida de la reserva funcional renal.³⁷ La RFR es menor en los pacientes hipertensos que ya han desarrollado una nefropatía con respecto a aquellos que no, encontrándose el aumento del índice de resistencia de la arterial renal y la microalbuminuria como factores predictores de una reserva funcional renal disminuida.³⁷

El riesgo de desarrollar nefropatía hipertensiva se ha relacionado con variabilidad en los valores de presión arterial, es decir la desviación estándar del valor medio para los periodos diurnos y nocturnos, independiente del valor medio de la presión arterial.³⁸

Un estudio demostró que la variabilidad en la presión arterial tanto sistólica como diastólica de los pacientes hipertensos en estadio I conlleva a una disminución de la RFR.³⁸ El patrón *no-dipping* es más frecuente dentro de los hipertensos con disminución máxima de la reserva funcional renal, estos presentan mayor mortalidad por causas cardiovasculares así como mortalidad por cualquier causa.³⁹ Los pacientes hipertensos con RFR baja, patrón de presión arterial *no-dipping* y baja respuesta de frecuencia cardíaca al ejercicio constituyen un subgrupo con mayor alteración de los mecanismos vasodilatadores que lleva a una reactividad vascular sistémica y renal, por lo cual son más propensos a daño renal agudo y crónico.³⁹ En los pacientes obesos que desarrollan posteriormente hipertensión también se observa una disminución más aguda de la RFR debido a una etapa de hiperfiltración ya presente previo a la aparición de la hipertensión y una capacidad disminuida para elevar la producción de óxido nítrico.⁴⁰ Dentro del grupo de pacientes hipertensos se puede encontrar dos respuestas frente a una carga oral de proteínas: Por un lado tenemos los pacientes respondedores los cuales se cree que desarrollan un tipo de presión arterial no sensible al sodio mientras que por otro lado tenemos un grupo de pacientes no respondedores los cuales son pacientes hipertensos sensibles a sodio y se observa una normalización casi completa del mecanismo hemodinámico desencadenado por el aumento sérico de aminoácidos probablemente debido a una ausencia en la reducción aguda de la presión arterial sistémica de forma que se disminuye la resistencia vascular en la arteriola eferente sin cambios en la arteriola aferente por lo cual no se genera aumento de la TFG.^{40,41} Los niños hijos de padres con hipertensión esencial pueden presentar una falta de reserva funcional renal probablemente debido a una capacidad funcional renal disminuida en un grupo de nefronas lo que lleva a un mecanismo de hipofiltración como el causante de esta baja RFR.⁴²

Diabetes Mellitus

La cronicidad de la hiperglicemia de la diabetes tipo 2 se asocia a daño a largo plazo, disfunción y falla orgánica, dentro de los cuales está el riñón.⁴³ Los pacientes con nefropatía diabética tienen ausencia de RFR, en comparación con sujetos sanos o con sujetos afectados por otro tipo de nefropatía que tengan el mismo nivel de creatina, lo cual sugiere la existencia de hiperfiltración mantenida.^{16,44,45} Asimismo, es importante saber que los efectos de la hiperglicemia en la TFG y en el FPR son mediados probablemente por las prostaglandinas, las cuales son liberadas por los altos niveles de glucosa y generan vasodilatación, aumentando de esta forma la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal.⁴⁶

Por otro lado, los pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 que presentan un buen control en los niveles de glucosa en sangre no tienen riesgo de desarrollar nefropatía diabética, por lo que en ellos se mantiene la RFR y una buena vasodilatación.⁴⁵ Sin embargo, Raes *et al* en su estudio concluyeron que en etapas tempranas de diabetes mellitus tipo 1 puede haber alteraciones hemodinámicas, dentro de las cuales está la RFR reducida.⁴⁷

Donación de órganos

El trasplante de riñón es el mejor manejo que se le puede dar al paciente con enfermedad renal en etapa terminal, este procedimiento brinda una mejor calidad de vida a las personas que se encuentran en falla renal que deben someterse a diálisis.^{48,49} Al hacer una nefrectomía el riñón puede incrementar de manera adaptativa su función aproximadamente un 35%, esto hace que aumente su tasa de filtración glomerular manteniéndola en valores normales.⁴⁹ Se ha reportado que aquellos pacientes trasplantados que están en sobrepeso ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) tienen mayor pérdida de RFR post-donación, por lo cual se infiere que el IMC es inversamente proporcional con la reserva funcional renal postdonación. Por otra parte, se ve como las mujeres mantienen una mejor RFR postdonación en comparación con los hombres, desde el primer año hasta 22 años después del trasplante.^{48,51}

Es importante tener en cuenta que la reserva funcional renal pre-donación sirve como predictor para el incremento compensatorio de la TFG después del trasplante y para la adaptación renal a corto plazo pero no para largo plazo.⁴⁸ Husain-Syed F *et al* mostraron como hay mayor incidencia de IRA en pacientes con una RFR reducida en comparación con los que la tenían en valores normales (se definió el valor normal como $\geq 30 \text{ ml/min}$).⁵² Finalmente, vemos como en pacientes con condiciones previas como la hipertensión arterial muestran el mismo curso post-trasplante que personas con presiones normales.⁵³

Después de haber descrito la reserva funcional renal en diferentes tipos de estrés tanto fisiológico como patológico se puede decir que el aumento de la tasa de filtración glomerular posterior a un estrés fisiológico es completamente diferente al que ocurre posterior a un estrés patológico que en la mayoría de los casos involucra una reducción en la masa renal.⁵⁴ Los mecanismos hemodinámicos, hormonales y moleculares involucrados en el aumento de esta TFG son diferentes, en el caso del estrés patológico se puede ver afectado por la patología presentada.⁵⁴

CONCLUSIONES

En conclusión, para la práctica clínica es indispensable contar con un método clínico sensible para la identificación de una lesión renal temprana. En este contexto, se puede aplicar la utilización de la reserva funcional renal dado que es un marcador

de hiperfiltración que indica una lesión renal subyacente. Por consiguiente, es posible decir que la medición de la RFR es un marcador a tener en cuenta en la práctica clínica para el estudio de diversas patologías renales o que tienen el riñón como órgano diana. Actualmente diferentes campos se encuentran investigando el papel de la RFR como predictor diagnóstico temprano de una patología en específico como ocurre en el caso de los pacientes con HTA o predictor de éxito en tratamientos como es el caso de los pacientes trasplantados.

En el caso de los pacientes con patologías como hipertensión arterial o diabetes mellitus los estudios muestran que una reserva funcional renal reducida es un signo muy temprano de daño renal y puede servir como herramienta para diagnosticar una nefropatía diabética latente. Para los pacientes que han presentado una injuria renal aguda, resulta complejo y costoso realizar un seguimiento durante años para evaluar su función renal, por lo tanto se ha planteado la utilización de la RFR para identificar los pacientes con mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica de forma que se implementen medidas para contrarrestar ese riesgo.

En aquellos pacientes que han llegado a estadios de ERC, se observa una aplicabilidad al uso de la RFR como parte del estudio para evaluar la función renal el cual es de vital importancia para la toma de decisiones relacionadas con las terapias farmacológicas así como la individualización de tácticas de renoprotección a implementar. Algunos estudios han mostrado que la medición de la RFR en pacientes que padecen patologías cardíacas crónicas como la insuficiencia cardíaca permite identificar las lesiones renales de manera temprana favoreciendo un actuar clínico más temprano.

Además de las posibles aplicaciones frente a diversas patologías, la reserva funcional renal puede ser utilizada en dos escenarios clínicos que corresponden al embarazo y la donación de órganos como parámetro predictor de daño renal o de complicaciones. En estados de gestación, las investigaciones han mostrado hasta el momento la importancia de la RFR como adaptación del estado de hiperfiltración fisiológico que ocurre, por lo tanto es importante que futuras investigaciones se enfoquen en determinar los valores de RFR que podrían alertar sobre una posible complicación durante el embarazo de forma que se pueda llevar un seguimiento más estricto del mismo. En los escenarios de donación de órganos, los estudios muestran como la reserva funcional renal pre-donación puede llegar a ser utilizada como un predictor importante para el incremento compensatorio de la tasa de filtración glomerular después de la realización del trasplante y para la adaptación renal a corto plazo.

A pesar de los reportes sobre RFR realizados en los últimos años es difícil establecer la utilización de este método en los diferentes escenarios clínicos expuestos anteriormente. Por el momento se puede afirmar que los resultados en estas investigaciones son

favorables hacia la implementación futura de la RFR en diversos protocolos o planes de manejo de los escenarios descritos previamente.

RECOMENDACIONES

Se recomienda establecer un *gold standard* para la medición de la RFR, ya que existen varios métodos para su medición pero no hay certeza o garantía de cual sea el más conveniente o eficaz. Además, dejar claros sus valores normales, así estos pueden tener mayor impacto a nivel clínico y ser usados en la práctica.

REFERENCIAS

- Vidal-Petiot E, Flamant M. Measurement and estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Ther.* 2017; 13(7):560-568. DOI: 10.1016/j.nephro.2017.10.001.
- Palsson R, Waikar S. S. Renal functional reserve revisited. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25(3):e1-e8. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.03.001
- Murillo-Brambila D, Núñez-Gómez FE, González-Sanchidrián S, Muciño-Bermejo M.-J, Sharma A, Ronco C. Utilidad clínica de la reserva funcional renal. *Dial Traspl.* 2015; 36(1):27-33
- Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Med.* 2017; 43(6):917-920. DOI 10.1007/s00134-017-4691-6
- Vega J, Huidobro JP. Reserva funcional renal. Concepto y aplicabilidad potencial en la práctica clínica. *Rev Med Chile.* 2019; 147(0):1323-1328.
- Ratanasrimetha P, Quirich M, Phisitkul S. Renal functional reserve. *The Chronicles.* 2018; 6(25):26-0.
- Gabbai FB. The role of renal response to amino acid infusion and oral protein load in normal kidneys and kidney with acute and chronic disease. *Curr Opin Nephrol Hyper-tens.* 2018; 27(1):23-29. DOI:10.1097/MNH.0000000000000380
- Ivanov DD, Gozhenko AI, Savitskaya LN. Renoprotection and its association with eGFR and renal functional reserve. *Kidneys.* 2018; 7(4):238-244. DOI: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148512
- Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal Functional Reserve and Renal Recovery after Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2014; 127:94-100. DOI: 10.1159/000363721
- Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, *et al.* Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105(4):1094-101.
- Figurek A, Luyckx VA, Mueller TF. A Systematic Review of Renal Functional Re-serve in Adult Living Kidney Donors. *Kidney Int Rep.* 2020; 5(4):448-458. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.12.021
- Giebisch G, Windhager EE, Aronson PS. Organización del sistema urinario. *Fisiología médica.* Tercera edición. Elsevier; 2017. p. 722-738.
- Verney EB, Camb MB. The reserve forces of the kidney. *The Lancet.* 1930; 216(5576): 63-69. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)08981-4.
- Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med.* 1983; 75(6):943-50. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90873-2
- Felip A, Bonet J, Galán A y Romero R. Estudio de la respuesta hemodinámica funcional renal y hormonal después de una sobrecarga oral de proteínas en diabéticos con nefropatía incipiente respecto a diversas glomerulonefritis y controles jóvenes con función renal normal. *Nefrología.* 1998; 18(1):42-48.
- De Moor B, Vanwalleghem JF, Swennen Q, Stas KJ, Meijers BKI. Haemodynamic or metabolic stimulation tests to reveal the renal functional response: requiem or revival? *Clin Kidney J.* 2018; 11(5):623-654. DOI: 10.1093/ckj/sfy022
- Woods LL. Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feed-ing. *Kidney Int.* 1993;44(4):659-75. DOI: 10.1038/ki.1993.299
- Samoni S, Villa G, De Rosa S, Neri M, Tofani L, Husain-Syed F, *et al.* The relation-ship between intra-parenchymal renal resistive index variation and renal functional reserve in healthy subjects. *J Nephrol* 2020. DOI: 10.1007/s40620-020-00786-1
- Chawla LS, Ronco C. Renal Stress Testing in the Assessment of Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2016;1:57-63.
- Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S. Measurement of renal functional reserve in children. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(10):1132-6. DOI: 10.1007/s00467-004-1550-9
- Pekkafalı MZ, Kara K. Doppler ultrasound measurements of renal functional reserve in healthy subjects. *Med Ultrason.* 2015; 17(4):464-8. DOI: 10.11152/mu.2013.2066.174.dop
- Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20(3):209-14. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.01.012.
- Ronco C, Brendolan A, Bragantini L, Chiaramonte S, Fabris A, Feriani M, *et al.* Re-nal functional reserve in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant.* 1988; 3(2):157-61
- Musso CG, Reynaldi J, Martinez B, Pierángelo A, Vilas M, Algranati L. Renal re-serve in the oldest old. *Int Urol Nephrol.* 2011; 43(1):253-6. DOI 10.1007/s11255-010-9769-9
- Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and Physiological Changes of the Kidneys In-cluding Changes in Glomerular Filtration Rate. *Nephron Physiol.* 2011; 119(1):p1-p5. DOI: 10.1159/000328010
- Jois P, Mebazaa A. Cardio-Renal Syndrome Type 2: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Seminars in Nephrology.* 2012; 32(1):26-30. DOI:10.1016/j.semnephrol.2011.11.004
- Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, *et al.* Pathophysiol-ogy of the cardio-renal syndromes types 1-5: An uptodate. *Indian Heart J.* 2017; 69(2):255-265. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.01.005
- Heung M, Chawla LS. Predicting progression to chronic kidney disease after recov-ery from acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21(6):628-34. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283588f24

29. Gabbai FB. The role of renal response to amino acid infusion and oral protein load in normal kidneys and kidney with acute and chronic disease. *Curr Opin Nephrol Hyper-tens.* 2018; 27(1):23-29. DOI:10.1097/MNH.0000000000000380
30. Husain-Syed F, Ferrari F, Sharma A, Danesi TH, Bezerra P, Lopez-Giacoman S, *et al.* Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105(4):1094-1101
31. Barai S, Gambhir S, Prasad N, Sharma RK, Ora M. Functional renal reserve capacity in different stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15(3):350-3. DOI:10.1111/j.1440-1797.2010.01291.x
32. Ivanov D, Gozhenko AI, Savitskaya LN. Renoprotection and its association with eGFR and renal functional reserve. *KIDNEYS.* 2018; 7:238-244. DOI: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148512
33. Ivanov D. Renin-angiotensin system blockers and renal functional reserve. is there a limit of renoprotection?. *KYDNEYS.* 2015; 4(14):12-15
34. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115(33-34):557-568. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0557
35. Grau P. Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2018; 64(2):175-184. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2075>
36. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008; 17(3):266-70.
37. Gaipov A, Solak Y, Zhampeissov N, Dzholdasbekova A, Popova N, Molnar MZ, *et al.* Renal functional reserve and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Renal Fail-ure.* 2016; 38(9):1391-1397. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1214052.
38. Khimion L, Tymoshchuk L. The effect of blood pressure variability on renal function-al reserve at essential arterial hypertension I stage. *Family Medicine.* 2016; 1 (69): 72-76. DOI: 10.30841/2307-5112.1(69).2017.103188
39. Damianaki K, Burnier M, Dimitriadis K, Tsioufis C, Petras D. Renal Functional Re-serve Is Related to the Nondipping Phenotype and to the Exercise Heart Rate Response in Patients with Essential Hypertension and Preserved Renal Function. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 12:1-11. DOI: 10.1159/000508939
40. Pecly IM, Genelhu V, Francischetti EA. Renal functional reserve in obesity hyperten-sion. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(10):1198-203. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01037.x
41. Zitta S, Stoschitzky K, Zweiker R, Oetl K, Reibnegger G, Holzer H, Estelberger W. Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(8):1162-1169. DOI: 10.1093/ndt/15.8.1162
42. Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, Gimenez M, Romero JC. Renal functional re-serve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension.* 1990; 15(3):257-61. DOI: 10.1161/01.hyp.15.3.257
43. Dabla PK. Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes.* 2010; 1(2):48-56. DOI: 10.4239/wjdv.1.i2.48
44. Sackmann H, Tran-Van T, Tack I, *et al.* Renal functional reserve in IDDM patients. *Diabetologia.* 1998; 41:86-93. DOI: 10.1007/s001250050871
45. Sackmann H, Tran-Van T, Tack I, *et al.* Contrasting renal functional reserve in very long-term Type I diabetic patients with and without nephropathy. *Diabetologia.* 2000; 43:227-230. DOI: 10.1007/s001250050033
46. Guízar JM, Kornhauser C, Malacara JM, Amador N, Barrera JA, Esparza R. Renal functional reserve in patients with recently diagnosed Type 2 diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Nephron.* 2001; 87(3):223-30. DOI: 10.1159/000045919
47. Raes A, Donckerwolcke R, Craen M, Hussein MC, Vande Walle J. Renal hemody-namic changes and renal functional reserve in children with type I diabetes mellitus. *Pedi-atr Nephrol.* 2007; 22(11):1903-9.
48. Van Londen M, Kasper N, Hessels NR, Messchendorp AL, Bakker SJL, Sanders JS, *et al.* Renal Functional Reserve Capacity before and after Living Kidney Donation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018; 315(6): F1550-F1554. DOI: 10.1152/ajprenal.00064.2018
49. Figurek A, Luyckx VA, Mueller TF. A Systematic Review of Renal Functional Re-serve in Adult Living Kidney Donors. *Kidney Int Rep (2020)* 5, 448-458
50. Mueller TF, Luyckx VA. The Natural History of Residual Renal Function in Trans-plant Donors. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:1462-1466. DOI: 10.1681/ASN.2011111080
51. Van Londen M, Schaeffers A, de Borst MH, Joles JA, Navis G, Lely AT. Over-weight young female kidney donors have low renal functional reserve postdonation. *Am J Physiol Renal Physiol;* 2018; 315:F454-F459. DOI:10.1152/ajprenal.00492.2017
52. Husain-Syed F, Ferrari F, Birk HW, Weimer R, Ronco C, Poll K, *et al.* Pre-transplant renal functional reserve and renal function after lung transplantation. *J Heart Lung Trans-plant.* 2020; 39(9):970-974. DOI:10.1016/j.healun.2020.05.011
53. Tent H, Sanders JS, Rook M, Hofker HS, Ploeg RJ, Navis G, *et al.* Effects of Preex-istent Hypertension on Blood Pressure and Residual Renal Function After Donor Ne-phrectomy. *Transplantation.* 2012; 93(4):412-417. DOI: 10.1097/TP.0b013e318240e9b9
54. Zuccala A, Zucchelli P. Use and Misuse of the Renal Functional Reserve Concept in Clinical Nephrology. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1990; 5(6):410-417. DOI: 10.1093/ndt/5.6.410