

Reserva funcional renal. Concepto y aplicabilidad potencial en la práctica clínica

JORGE VEGA^{1,2}, JUAN PABLO HUIDOBRO E.^{1,3}

Renal functional reserve. Concept and potential application in clinical practice

Renal functional reserve (RFR) is the capacity of the kidney to increase its glomerular filtration rate (GFR) in response to physiological or pathological stimuli. The most commonly used stimuli to assess this reserve are an oral load of proteins of animal origin, amino acid infusions, dopamine, glucagon or combinations of them. RFR is calculated as the difference between stimulated and baseline GFR. Vegetarians have lower baseline GFR than the general population and an increased RFR. Subjects with only one kidney and those suffering from chronic nephropathies usually have a reduced or absent RFR despite having normal basal GFR. Quantification of RFR may be useful to detect subclinical renal damage, physiological conditions that reduce baseline GFR, evaluation of potential donors for kidney transplantation, suspected hyperfiltration, detection of renal lability against acute injuries or pregnancy and the evaluation after an acute renal injury when renal function seems to be recovered and residual subclinical damage is suspected.

(Rev Med Chile 2019; 147: 1323-1328)

Key words: Acute Kidney Injury; Exercise Test; Glomerular Filtration Rate; Kidney Failure, Chronic.

¹Servicio de Medicina, Sección de Nefrología, Hospital Naval Almirante Nef. Viña del Mar, Chile.

²Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

³Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 12 de abril de 2019, aceptado el 30 de julio de 2019.

Correspondencia a:

Dr. Jorge Vega
5 Norte 1035. Viña del Mar, Chile.
jvegastieb@gmail.com

Los riñones tienen múltiples y variadas funciones. En la práctica clínica, se ha privilegiado a la velocidad de filtración glomerular (VFG) para cuantificar su función en forma global. Ella es una medida del número de nefrones funcionantes y representa a la suma de la filtración de todos ellos¹.

Si bien, existen formas de medir la VFG en forma exacta (clearance de inulina, iohexol, iotalamato, Cr-EDTA³¹, TC-DTPA 99m, iotalamato-¹²⁵) estos métodos suelen utilizarse solamente en investigación (por su complejidad y costo), recurriéndose a la estimación de la VFG mediante la medición del clearance de creatinina (ClCr) o fórmulas matemáticas basadas en biomarcadores endógenos²⁻⁴.

La VFG a menudo es considerada como una

función fija por los médicos no nefrólogos⁵. Sin embargo, esta es variable día a día y hora en hora, modificándose bajo la influencia de diversos factores como tipo de alimentación, momento del día, composición corporal, actividad física, uso de medicamentos, etc. Otros factores conocidos y no modificables que influyen en la VFG son la edad, raza, género y dotación de nefrones^{1,2,5,7}.

Los riñones están compuestos por alrededor de un millón de nefrones cada uno, los que exceden los requerimientos fisiológicos en condiciones normales. Ello permite soportar los requerimientos ante *stress* fisiológicos o patológicos⁸. En sujetos sanos los riñones funcionan normalmente en aproximadamente 75% de su capacidad máxima (filtración glomerular basal), pudiendo adaptar su funcionamiento a demandas metabólicas y hemo-

dinámicas con el fin de mantener la homeostasis^{2,3}. Este dinamismo es más marcado en algunos animales. Los osos, durante su hibernación pueden reducir su VFG en 70% y las focas pueden subirla hasta 3 veces después de una ingesta abundante de peces³. Muchos órganos tienen mecanismos para adaptarse a un trabajo aumentado o stress. Un ejemplo, es la función cardiaca en reposo, en que el gasto es de alrededor de 5 L/min pudiendo aumentar hasta en 3 veces durante el ejercicio^{3,9}.

Efectos de la sobrecarga de proteínas en la VFG

En 1983 Bosch describió los efectos de la ingesta de proteínas en la VFG comparando individuos sanos con una dieta vegetariana con otros, con una de alto contenido en proteínas. Mostró que en ambos la VFG aumentó en forma significativa 1 a 3 h después de la ingesta de proteínas de 1,0-1,2 g/kg, independientemente de su VFG basal⁵.

Los sujetos vegetarianos tuvieron un ClCr significativamente inferior a los sujetos que comían una dieta con carne, aunque la creatinina sérica era semejante y la eliminación urinaria de creatinina era menor que en los sujetos carnívoros. Observó también que el ClCr aumentaba después de las comidas y bajaba durante las mañanas y la noche. Si la ingesta de proteínas aumentaba desde 40 a 70 y a 90 g/día, el ClCr aumentaba progresivamente desde 101 a 107 y a 127 ml/min, respectivamente. En los sujetos nefrectomizados (donantes) el ClCr descendía después de la nefrectomía, aumentando después de una carga de proteínas hasta su valor basal no estimulado⁵.

A la diferencia entre la VFG máxima alcanzada después de la sobrecarga proteica y la VFG basal (de reposo, no estimulada o "no stress") la llamó reserva funcional renal (RFR)⁵. Ella representa el potencial del riñón de aumentar la VFG desde un valor basal a uno máximo. La máxima VFG obtenible representa el límite superior de la reserva renal y se alcanza cuando la totalidad de los nefrones funcionantes alcanzan el límite superior de su función⁵. La RFR puede expresarse en ml/min o como % de la VFG basal².

El concepto de RFR ya había sido descrito en 1930 por Verney y Camb. Ellos lo atribuyeron al reclutamiento de nefrones normalmente no funcionantes en respuesta a algunos estímulos. Este

concepto fue luego olvidado por más de 50 años hasta la comunicación de Bosch¹⁰.

En 1986, Bosch publicó otro estudio con sobrecarga oral de proteínas en sujetos normales, pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y en diabéticos. En los primeros el ClCr aumentó significativamente desde 122 a 151 ml/min, demostrando que en situación de reposo, ocupan el 82% de su capacidad de filtración glomerular y que su RFR es de 29 ± 12 ml/min. En los sujetos con ERC la RFR fue inferior o inexistente (promedio: 5 ml/min). En los pacientes diabéticos la sobrecarga de proteínas tuvo un efecto paradójico, la VFG cayó bajo la basal a los 30 min retornando a niveles basales a los 180 min. Mientras mayor fue la VFG basal, mayor fue la caída después de la sobrecarga de proteínas. Ello probablemente se debió a que la ingesta proteica no produjo una mayor dilatación de la arteriola aferente (que ya estaba dilatada) y solo dilató a la arteriola eferente, reduciendo la fracción de filtración (FF)⁶.

En 1988 Ronco y col. mostraron que la ingesta aguda de proteínas elevaba significativamente la VFG en mujeres embarazadas sanas, aunque la diferencia entre la basal y la posterior al estímulo era mayor en el primer trimestre que en el tercero. Existe una elevación fisiológica de la VFG entre el primer y tercer trimestre en el embarazo, lo cual sugiere hiperfiltración, haciendo caer la creatinemia pero reduciendo la RFR¹. Se ha postulado que la ausencia o disminución de la RFR al comienzo del embarazo augura el desarrollo de complicaciones en el tercer trimestre^{1,2}.

En 1993 Fliser y col. compararon la VFG basal y estimulada en sujetos sanos, jóvenes y añosos, encontrando que la RFR era significativamente menor en los segundos, aunque los valores basales en los pacientes añosos eran normales¹¹. Se ha estimado que la VFG disminuye 0,8 ml/min/1,73 m² cada año después de los 30 años^{12,13}. La creatinina sérica y la VFG basal se mantienen normales, aunque exista daño renal y se haya perdido el 50% de los nefrones. Es por esto, que la VFG basal no puede considerarse un índice sensible para la detección temprana de una enfermedad renal^{1,14}. Se ha sugerido que el stress que explora la máxima capacidad de filtración glomerular es probablemente un mejor parámetro para detectar un daño subclínico cuando la creatinina o el clearance de creatinina es aún normal¹.

Ronco y cols. resucitaron años después el

concepto de RFR y postularon que una RFR disminuida podría aumentar la susceptibilidad para sufrir una injuria renal aguda (AKI) recurrente y que su evaluación después de una AKI podría identificar a los pacientes en riesgo de sufrir una ERC^{2,9}.

En patologías renales como: enfermedad renal poliquística, diabetes mellitus, glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria a reducción de masa renal, anemia de células falciformes, síndrome nefrótico, obesidad e hipertensión; la VFG basal puede estar aumentada, pero a expensas de una reducción en la RFR. La hiperfiltración puede deberse a un aumento en la FF de cada glomérulo, lo que explica la caída en la VFG cuando se utilizan IECA, al reducirse la presión intraglomerular por vasodilatación de la arteriola eferente^{1,7,9}.

En niños que sufrieron un síndrome hemolítico-urémico (SHU) y que tenían una función renal normal sin proteinuria un año después del episodio, se encontró que su RFR había caído 50%¹⁵. En mujeres recuperadas de una AKI y que tenían una RFR reducida aumentó el riesgo de preeclampsia y de malos resultados fetales en embarazos posteriores¹⁵. En sujetos normotensos con historia familiar de hipertensión, la ausencia de RFR precede la aparición de hipertensión¹⁵.

El año 2016 Spinelli y Ronco midieron la VFG basal y después de una ingesta de 1 g/kg de carne de vacuno cocinada, a un grupo de donantes de riñón previo a la nefrectomía. La mediana de la RFR fue 30,6 ml/min/1,73 m². Posterior al trasplante, la VFG basal y la VFG estimulada fueron similares tanto en los donantes como en los receptores. La suma de la VFG estimulada post-trasplante de los donantes y sus receptores fue igual a la VFG estimulada de los receptores previo a la donación, indicando que la RFR se repartió entre los receptores y sus donantes⁸.

Mecanismos propuestos

En sujetos sanos la VFG 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. El aumento en la VFG es proporcional al aumento en el FSR. La mayor concentración de aminoácidos plasmáticos esti-

mularía la reabsorción tubular proximal de sodio produciendo cambios en la mácula densa y en el *feedback tubuloglomerular*, provocando además la liberación de hormonas como glucagón, insulina, hormona de crecimiento y mediadores vasoactivos como vasopresina, óxido nítrico, cininas, angiotensina II y prostaglandinas locales^{1,3,9,15,16}. También se ha invocado el reclutamiento de nefrones corticales que en condiciones basales no están trabajando, aunque no hay evidencias en humanos que soporten esta explicación^{7,17,18}.

Cuando un paciente con enfermedad renal es puesto en una dieta baja en proteínas puede producirse una caída en la VFG basal que no está relacionada con la progresión de su enfermedad restaurándose parcialmente la RFR¹.

Test usados para medir la RFR

El aumento de la VFG inducido por la dieta se conoce desde 1923 en animales y desde 1954 en humanos³.

Las variadas metodologías empleadas para medir la RFR, el pequeño número de pacientes incluidos en los estudios y la variabilidad de la RFR en sujetos sanos, ha dificultado que su medición haya sido introducida en la práctica clínica habitual y que se haya implementado un test de "stress renal" estándar^{2,3,7}.

La medición de la VFG debe hacerse con hidratación adecuada, ya que la hipovolemia bloquea la respuesta a la estimulación². Habitualmente el test se hace después de al menos 8 h de ayunas y con una ingesta inicial de agua de 10-20 ml/kg ingerida en 30 min, reponiendo la diuresis con agua por vía oral durante la recolección de orina. La elevación de la VFG puede aumentar hasta 62-81%, aunque lo usual en individuos sanos es 10-30%¹⁸.

El método más simple utilizado es una comida proteica oral. Debe aportarse al menos 1 gramo de proteínas/kg. Se prefieren las de origen animal. Algunos centros preparan una hamburguesa de vacuno cocinada, también pueden usarse proteínas lácteas, atún o huevo. Las proteínas vegetales como la soya son menos efectivas para estimular la VFG^{3,18}.

Cuando la VFG se mide con el clearance de inulina resulta inferior al C_{ICr}. Ello se debe a que las carnes rojas cocinadas contienen creatina, la que se transforma por vía no enzimática en

creatinina, la que se absorbe y aumenta su concentración sérica y urinaria, estando esta última también influida por la secreción tubular, lo que no sucede con la inulina².

Además de la sobrecarga proteica oral se han empleado otras técnicas para medir la RFR como la infusión de aminoácidos, en que la respuesta puede comenzar dentro de la primera hora del inicio de la infusión. El tipo de aminoácidos contenido en la infusión influye en la respuesta. La arginina y la glicina aumentan la VFG, en cambio los aminoácidos ramificados como valina, leucina e isoleucina no tienen este efecto^{2,5,6,15,18,19}. El aumento en la VFG con la infusión de aminoácidos en sujetos normales es del orden de 10 a 25%¹⁵.

Otras medidas utilizadas para aumentar la VFG son la dopamina (2,0 ug/kg/min) y el glucagón (10-20 ng/kg/min)². La infusión de aminoácidos juntamente con dopamina es más efectiva en la elevación de la VFG que la infusión de aminoácidos aislada³.

Se ha comunicado que el aumento en la resistencia vascular renal evaluada con ecotomografía Doppler en pacientes hipertensos se correlaciona con la reducción o ausencia de la RFR²⁰.

Utilidades potenciales de la medición de la RFR en la práctica clínica

1) La medición de la RFR puede ser de utilidad para revelar la existencia de patología renal subclínica en sujetos con creatinina y VFG normal con mayor riesgo de desarrollar ERC^{2,9,21}. Un ejemplo similar es el test de esfuerzo cardíaco que permite diagnosticar una cardiopatía coronaria en etapa subclínica.

2) En sujetos con VFG reducida, una respuesta significativa a la estimulación con sobrecarga de proteínas permite diferenciar si existe una ERC o un fenómeno funcional (Ej: vegetarianos)². Cuando la RFR está ausente, significa que los pacientes están utilizando toda la reserva para compensar la pérdida de nefrones funcionantes^{3,5}.

3) Evaluación de sujetos que desean ser donantes de riñón para trasplante. Como la existencia de ERC y requerimiento de diálisis se han observado en algunos donantes años después de la nefrectomía, una evaluación cuidadosa antes de la donación debería practicarse⁸. La ausencia o reducción en la RFR indica que existe un menor número de

nefrones y que los potenciales donantes tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial, proteinuria y ERC en el futuro^{3,21}.

La estimación de la VFG (eVFG) con fórmulas no es un método sensible en futuros donantes para la detección temprana de enfermedad renal, ya que pueden tener una creatinina y eVFG normal a pesar de haber perdido la mitad de su masa nefronal⁷. El conocimiento de una RFR baja en un potencial donante puede permitir descartarlo, por su seguridad, además de encontrar un donante más apropiado¹.

4) Detección de "labilidad renal" en sujetos con mayor riesgo de sufrir AKI frente a cirugía mayor (cardiovascular, nefrectomía), exposición a drogas potencialmente nefrotóxicas (medios de contraste, quimioterápicos), embarazos en pacientes con patologías crónicas (lupus eritematoso), ancianos con enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión arterial, obesos), etc^{1,2,3}. La pérdida de la RFR evidencia la vulnerabilidad de los pacientes a la depleción de volumen o a ciertas nefrotoxinas (Ej:AINE's), incluso frente a insultos renales mínimos⁹.

5) En los diabéticos la hiperfiltración precede a la declinación en la VFG. La posibilidad de detectar una nefropatía tempranamente midiendo la RFR permitiría implementar medidas para frenar su progresión. Los diabéticos que tienen la VFG más alta son los que tienen la RFR más baja³.

6) En mujeres que se van a embarazar, una RFR disminuida puede indicar un mayor riesgo de hipertensión gestacional o preeclampsia³.

7) Después de una AKI en adultos o de un SHU o glomerulonefritis post estreptocócica en niños, aunque se haya recuperado la función renal, un número significativo de nefrones se puede haber perdido reduciendo la RFR. Efectuar la medición de la RFR es la única manera de revelar una recuperación incompleta y una eventual progresión a ERC¹.

Se requieren más investigaciones para conocer si la identificación de una RFR disminuida puede predecir la progresión a una ERC y si este conocimiento permite intervenciones terapéuticas eficaces⁹.

A continuación, se comunican dos ejemplos de pacientes atendidos por uno de los autores en que la evaluación de la RFR fue beneficiosa para su manejo y que ilustran la utilidad de esta medición.

Caso 1

Mujer 50 años sin antecedentes mórbidos de importancia que ofreció ser donante a su hermana en hemodiálisis crónica. Los exámenes generales fueron normales y su creatinina sérica 0,60 mg/dl. Dos clearance de creatinina de 24 h bien recolectados resultaron de 66,2 y 68,3 ml/min/1,73 m². La mujer fue descartada como donante por una VFG insuficiente.

A la potencial receptora se le preguntó si su hermana tenía alguna condición especial. Contestó que era vegetariana estricta desde hacía años. Ante esta información y por su deseo de convertirse en donante, se le solicitó un nuevo clearance de creatinina de 24 h pero bajo una carga de proteínas. Se le indicó ingerir un bife grande de vacuno al almuerzo y cena, con cualquier acompañamiento, los días viernes, sábado y domingo; y recolectar la orina durante 24 h desde domingo a lunes. El resultado del clearance de creatinina estimulado fue 147,6 ml/min/1,73 m². Ante esto, fue reconsiderada como donante, haciendo efectiva la donación unos meses después.

Caso 2

Hombre de 19 años sin antecedentes mórbidos de importancia. Su madre lo llevó al médico general para una evaluación previo a su ingreso a la Universidad. En los exámenes de laboratorio destacó una creatinina y uremia levemente elevadas para su edad con un examen de orina normal. Ello indujo al médico a solicitar un ClCr de 24 h que resultó 185 ml/min/1,73 m². Ante este resultado anormal les sugirió que consultaran a un nefrólogo.

El nefrólogo, durante su evaluación clínica no encontró nada anormal incluyendo la presión arterial, destacando una musculatura bien desarrollada. El paciente relató ir al gimnasio diariamente donde practicaba ejercicios aeróbicos y levantaba pesas. Para incrementar su musculatura ingería diariamente, además de su dieta normal, suplementos proteicos y creatina. Se les explicó que probablemente la ingesta de estos suplementos era responsable de los resultados anormales en su ClCr. Se le indicó ingerir una dieta vegetariana estricta los días viernes, sábado y domingo; y recolectar orina durante 24 h desde domingo a lunes. El resultado del ClCr no estimulado fue 143 ml/min/1,73 m², la creatinina sérica 0,99 mg/dl y la albuminuria indetectable. Ante esto, se le explicó

que los suplementos utilizados con fines deportivos eran responsables del resultado anormal del ClCr y se recomendó evitarlos para no sobrecargar el trabajo de sus riñones.

En la primera paciente, la explicación de su baja VFG basal es su adherencia a una dieta vegetariana estricta, en que el FSR no estaba estimulado por la ingesta de proteínas de origen animal. Al hacerlo, el FSR debe haber aumentado elevando significativamente la VFG, alcanzando niveles normales, reduciéndose su RFR, que estaba muy elevada.

El segundo paciente estaba hiperfiltrando secundariamente a la estimulación renal producida por la alta ingesta de proteínas. La elevación de la creatinina inicial puede haber estado influida por la ingesta de creatina, la cual se degrada en gran medida a creatinina, incrementando sus niveles plasmáticos. La eliminación de las proteínas de la dieta en forma transitoria redujo probablemente el FSR, reduciendo la VFG a niveles normales al no hacer uso de su RFR.

Conclusiones

La cuantificación de la RFR puede ser de utilidad en la práctica clínica para revelar patología renal subclínica, condiciones que reducen la VFG (dietas vegetarianas), evaluación de potenciales donantes para trasplante renal, sospecha de hiperfiltración, detección de labilidad renal frente a injurias agudas o embarazo y evaluación posterior a una injuria renal aguda cuando la función renal parece recuperada y se sospecha daño residual subclínico.

Referencias

1. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2014; 127: 94-100.
2. De Moor B, Vanwalleghem JF, Sweennen Q, Stas KJ, Meijers BKI. Haemodynamic or metabolic stimulation test to reveal the renal functional response: requiem or revival? *Clin Kidney J* 2018; 5: 623-54.
3. Palsson R, Waikar SS. Renal functional reserve revisited. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25: e1-e8.
4. Porrini E, Ruggenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15: 177-90.

5. 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: 943-50.
6. Bosch JP, Lew S, Glabman S, Lauer A. Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am J Med* 1986, 81: 809-15.
7. Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Understanding renal functional reserve. *Intensive Care Med* 2017; 43: 917-20.
8. Spinelli A, Sharm A, Villa G, Samoni S, Ramponi F, Brocca A, et al. Rationale for the evaluation of renal functional reserve in living kidney donors and recipients: a pilot study. *Nephron* 2017; 135: 268-76.
9. Chawla LS, Ronco C. Renal stress testing in the assessment of kidney disease. *Kidney Int Rep* 2016; 1: 57-63.
10. Verney EB, Camb MB. The reserve forces of the kidney. *Lancet* 1930; 63-9.
11. Fliser D, Zeier M, Nowack R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1371-7.
12. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29: 496-507.
13. Macías-Núñez JF, López-Novoa JM. Physiology of healthy aging kidney. In Macías-Núñez JF, Cameron JS, Oreopoulos DM (eds). *The aging kidney in health and disease*. New York, Springer, 2008; pp 93-112.
14. Liu KD, Brakeman PR. Renal repair and recovery. *Crit Care Med* 2008; 36 (4 Suppl): S187-S192.
15. 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 Hypertens* 2018; 1: 23-9.
16. Woods LL. Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. *Kidney Int* 1993; 44: 659-75.
17. ter Wee PM, Geerlings W, Rosman JB, Sluiter WJ, van der Geest S, Donker AJ. Testing renal reserve filtration capacity with an amino acid solution. *Nephron* 1985; 41: 193-9.
18. Thomas DM, Coles GA, Williams JD. What does the renal reserve mean? *Kidney Int* 1994; 45: 411-6.
19. De Nicola L, Blantz RC, Gabbai FB. Renal functional reserve in treated and untreated hypertensive rats. *Kidney Int* 1991; 40: 406-12.
20. Gaipov A, Solak Y, Zhampeisso N, Dzholdasbekova A, Popova N, Molnar MZ, et al. Renal functional reserve and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Ren Fail* 2016; 38: 1391-1397.
21. Koratala A. Renal functional reserve: time to find a new bottle for the old wine? *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 486-7.