

# Riñón hiperfiltrante en pacientes críticos con COVID-19

Augmented renal clearance in  
COVID-19 critically ill patients

**Autores:** Claudina Andrea Luchitta<sup>1,2</sup>, María Ramírez Colombres<sup>1,2</sup>, Carolina Evelyn Maenza<sup>1,2</sup>, Nicolás Sebastián Rocchetti<sup>1,2</sup>, Sheila Diodati<sup>1,2</sup>, Silvana Paola Gattino<sup>1,2</sup>, Melisa Débora Ré<sup>1,2</sup>, Rosana Quintana<sup>1,2</sup>, Claudio Jesús Settecase<sup>1,2</sup>, Daniel Horacio Bagilet<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

**Autor por correspondencia:** Claudina Andrea Luchitta — [claudinaluchitta@gmail.com](mailto:claudinaluchitta@gmail.com)

**Conflicto de intereses:** no presenta.

## Resumen

**Introducción:** El riñón hiperfiltrante (RHF) es una entidad clínica caracterizada por un aumento en la tasa de filtrado glomerular (TFG) renal por encima de límites normales. El objetivo de esta descripción es resaltar la asociación entre el RHF y la COVID-19 en pacientes críticos. **Casos clínicos:** Se describen dos casos clínicos de mujeres jóvenes con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía por COVID-19 con requerimiento de ventilación mecánica (VM) invasiva, ambas presentaban al ingreso reactantes de fase aguda elevados e hipoxemia, con necesidad de decúbito prono, sedación profunda y bloqueo neuromuscular. Presentaron VM prolongada y sedación difícil requiriendo dosis elevadas de sedantes y analgesia. Ante la sospecha de RHF, en el primer caso, al día 6 de internación se constata aclaramiento de creatinina en orina de 24 hs de 246 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, evoluciona desfavorablemente, falleciendo al día 23. En el segundo caso, al día 4 de internación se realiza el diagnóstico de RHF, observándose aclaramiento de creatinina de 157 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, tras 37 días de internación evoluciona favorablemente y pasa a sala. **Discusión:** La importancia del reconocimiento del RHF radica en los cambios farmacocinéticos con los que se asocia, particularmente a los fármacos de excreción renal, de los que puede modificar la vida media, la concentración plasmática y los niveles terapéuticos. Esto lleva a tener en cuenta la posibilidad de RHF en pacientes con COVID-19 cuando se lo sospeche, ya que puede suceder una falla terapéutica farmacológica en los mismos, sumado a la escasa literatura de esta asociación publicada hasta el momento.

**Palabras claves:** Riñón Hiperfiltrante. COVID-19. Pacientes críticos

## Abstract

**Introduction:** Augmented renal clearance (ARC) is a clinical entity characterized by an increase in the renal glomerular filtration rate above normal limits. The objective of this description is to highlight the association between ARC and COVID-19 in critically ill patients. **Clinical cases:** Two clinical cases of young women with acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia requiring invasive mechanical ventilation (MV) are described; both presented elevated acute phase reactants and hypoxemia on admission, requiring prone position, deep sedation and neuromuscular blockade. They presented prolonged MV and difficult sedation requiring high doses of sedatives and analgesia.

**Cita sugerida:** Claudina Andrea Luchitta, María Ramírez Colombres, Carolina Evelyn Maenza, Nicolás Sebastián Rocchetti, Sheila Diodati, Silvana Paola Gattino, Melisa Débora Ré, Rosana Quintana, Claudio Jesús Settecase, Daniel Horacio Bagilet. Riñón hiperfiltrante en pacientes críticos con COVID-19. *Rev Fac Cs Méd UNR.* 2 (1): pp. 75 a 79. (2022)



Esta obra está bajo licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Given the suspicion of ARC, in the first case, on day 6 of hospitalization, a 24-hour urine creatinine clearance of 246 ml/min/1.73m<sup>2</sup> was found, evolving unfavorably, dying on day 23. In the second case, on day 4 of hospitalization, the diagnosis of ARC was made, observing creatinine clearance of 157 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, after 37 days of hospitalization he evolved favorably. Discussion: The importance of the recognition of ARC lies in the pharmacokinetic changes with which it is associated, particularly with renal excretion drugs, of which it can modify the half-life, plasma concentration and therapeutic levels. This leads to taking into account the possibility of ARC in patients with COVID-19 when it is suspected, since a pharmacological therapeutic failure can occur in them, in addition to the limited literature on this association published so far.

**Key words: Augmented Renal Clearance. COVID-19. Critical illness**

## Introducción

El riñón hiperfiltrante (RHF) es una entidad clínica que se caracteriza por un aumento en la tasa de filtrado glomerular (TFG) renal por encima de los límites normales. El punto de corte para el diagnóstico es controversial, actualmente se toman valores de 130 y 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> para hombres y mujeres, respectivamente (1,2). En la práctica, esta entidad representa un desafío debido a la potencial falla terapéutica farmacológica que podría observarse en estos pacientes.

En la población de pacientes críticos su incidencia es variable. Se han descrito características comunes involucradas en su desarrollo, como: la edad joven, el sexo masculino, el trauma, el SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), y menor gravedad medida por diferentes escalas (3,4).

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la COVID-19 (Coronavirus Disease) como pandemia ante el advenimiento de neumonías causadas por el SARS-CoV2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Durante el transcurso de la misma, se observó que aproximadamente el 15% de los pacientes presentan formas graves, y de estos el 4% requieren ventilación mecánica (VM) (5). Es por ello que en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) se han modificado el perfil de pacientes ingresados, predominando ampliamente el síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA) asociado a SARS-Cov2.

El objetivo de esta descripción es resaltar la asociación entre el RHF y la COVID-19 en pacientes críticos, debido a la implicancia clínica que presenta la exposición a niveles sub terapéuticos de los fármacos.

## Caso 1

Mujer de 38 años, obesa con un IMC de 35,4, acude al servicio de urgencias por cuadro de cinco días de evolución caracterizado por tos no productiva, fiebre, disnea progresiva, mialgias y vómitos. Durante la evaluación presenta insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica en contexto de neumonía infecciosa por lo que requiere VM invasiva e ingreso a UCI. Se diagnostica infección por SARS-CoV-2 mediante determinación de RT-PCR (*real time- polymerase chain reaction*) en hisopado nasofaríngeo. Se solicita analítica de sangre destacando hipoalbuminemia (2,8 g/dl), aumento de reactantes de fase aguda, velocidad de eritrosedimentación (VES) 46 mm/hora, Proteína C reactiva (PCR) 19,5 mg/dl e interleuquina 6 (IL-6) 27,4 pg/ml e hipoxemia, con un índice de presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaFiO<sub>2</sub>) de 109. En la radiografía de tórax frente presenta infiltrados pulmonares bilaterales, con compromiso de los cuatro cuadrantes. Se instaura tratamiento de sostén, antibioticoterapia (ampicilina-sulbactam 1,5 gramos c/6hs IV) y corticoesteroides (dexametasona 6 mg/día IV). Por persistir con hipoxemia requiere sesiones de decúbito prono, previa sedo-analgésia profunda alcanzando un score de RASS de -4 (Richmond Agitation Sedation Scales) y bloqueo neuromuscular. Al día 11 de estancia en UCI se realiza traqueotomía por desvinculación dificultosa de VM. Al día 14, agrega infección urinaria asociada a sonda vesical, con rescate de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, y neumonía asociada a ventilador (NAV) con aislamiento de *Proteus mirabilis* en muestra respiratoria, por lo que realiza tratamiento antibiótico empírico con imipenem (500 mg c/6hs IV), colistin (150 mg c/12hs IV) y trimetoprim/sulfametoxazol (1600/320 mg c/8hs IV) durante 4 días, que luego se modifica a ceftazidima (2 g c/8hs IV), según antibiogramas.

Evoluciona con desvinculación prolongada de VM y sedación difícil, requiriendo dosis elevadas de midazolam, propofol, dexmedetomidina, haloperidol, y fentanilo. Se sospecha RHF, por lo que se solicita orina de 24 horas para estimar el aclaramiento de creatinina, constatándose un aumento del mismo (246 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), con una creatininemia de 0,26 mg/dl. Evoluciona desfavorablemente, con hipoxemia refractaria y fallece a los 23 días de estancia en UCI.

## Caso 2

Mujer de 41 años, con antecedente de sobrepeso (IMC 29,8) acude al servicio de urgencias por cuadro de siete días de evolución caracterizado por fiebre y tos productiva. Se diagnostica neumonía por COVID-19 mediante determinación de RT-PCR para SARS-CoV2 en hisopado nasofaríngeo. Evoluciona con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, por lo que requiere ingreso a UCI y VM. En su analítica de ingreso se destaca aumento de reactantes de fase aguda (VES 26 mm/hora, PCR 20,1 mg/dl e IL-6 52,5 pg/ml), e hipoxemia (PaFiO<sub>2</sub>: 59). En la radiografía de tórax frente presenta infiltrados pulmonares difusos bilaterales, con compromiso bibasal. Se realiza tratamiento de sostén, corticoesteroides (dexametasona 6 mg/día IV) y antibioticoterapia (ampicilina-sulbactam 1,5 gramos c/6hs IV). Evoluciona con hipoxemia requiriendo aumento de la analgesia, sedación profunda (RASS -4) y bloqueantes neuromusculares. Al día 21 de estancia en UCI, por fracaso en el retiro de VM, se realiza traqueotomía. Complica con shock séptico secundario a NAV, con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Enterococo faecalis* en muestra respiratoria, por lo que realiza tratamiento antibiótico con imipenem (500 mg c/6hs IV), colistin (150 mg c/12hs IV) y vancomicina (1 g c/12hs IV) durante 3 días, que luego modifica suspendiendo vancomicina e iniciando ampicilina (2 g c/4hs IV), según antibiograma.

Durante la internación evoluciona con VM prolongada y sedación difícil, requiriendo dosis elevadas de midazolam, morfina, propofol, y dexmedetomidina. Se sospecha RHF y se solicita orina de 24 horas evidenciándose un aclaramiento de creatinina de 157 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y creatininemia de 0,41 mg/dl. Tras 37 días desde el ingreso a UCI evoluciona favorablemente y pasa a sala general (ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Características generales de las dos pacientes descriptas en el estudio.

Características	Caso 1	Caso 2
Edad, años	38	41
Sexo	Femenino	Femenino
Comorbilidades	Obesidad	Sobrepeso
APACHE II	7	9
SAPS II	47	34
SOFA	3	4
PCR,mg/dl	19,5	20,1
Creatininemia, mg/dl	0,26	0,41
Clearance de creatinina, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	246	157
Días desde ingreso hasta RHF	6	4
VM	24	35
Días de estancia en UCI	24	39
Resultado	Muerte	Favorable

APACHE: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*; PCR: proteína C reactiva (mg/dl); RHF: riñón hiperfiltrante; SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment score*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: ventilación mecánica.

## Discusión

El RHF se describe como un estado suprafisiológico de la función renal, caracterizado por un aumento en la tasa de filtrado glomerular, por encima de 130 y 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> para hombres y mujeres, respectivamente (1,2). Sin embargo, existe controversia respecto a la manera más óptima de estimar o medir la TFG y el punto de corte en cuanto a su normalidad. Aceptándose, hasta el momento al aclaramiento de creatinina como el mejor predictor y los valores previamente referidos.

En el año 2010 se describe por primera vez al RHF en pacientes críticos, estableciendo la relación entre TFG elevada, tasa de eliminación incrementada de drogas y, por tanto, exposición de estos pacientes a dosis subóptimas (1,2). A partir de su primera descripción, se ha intentado establecer su incidencia y prevalencia, causas y consecuencias de su presencia y manejo.

Su incidencia es variable, entre el 15 y el 30% en las terapias intensivas generales, y hasta un 85% en algunas series de pacientes neurocríticos (6,7).

Se considera que la base fisiológica para su desarrollo es la circulación hiperdinámica, definida por un bajo índice de resistencia vascular y un alto gasto cardíaco, que en contribución con la reanimación con fluidos y el uso de drogas inotrópicas, llevaría a una mayor perfusión renal y consecuentemente a una mayor TFG(1,3). Sin embargo, para que esto suceda, se apela a la capacidad renal de aumentar la TFG, lo que se conoce como reserva funcional renal, que, al ser mayor en pacientes jóvenes, condicionaría la mayor frecuencia de RHF en estos pacientes (3).

A fin de predecir la presencia de RHF, surge la escala de Udy y colaboradores hacia el año 2013 que considera como factores predisponentes a la edad menor de 50 años, la presencia de trauma y un puntaje de SOFA menor de 4 puntos (6). En 2014, Baptista y colaboradores proponen la edad menor de 65 años y un valor de creatinina urinaria menor de 0,45 mg/dL, y en 2017 Barletta y colaboradores sugieren la edad con mayor puntaje cuando menor es la misma, el sexo masculino y una creatininemia menor de 0,7 mg/dl (8,9).

El diagnóstico, aun con sus controversias actuales, depende de la TFG de creatinina, que se recomienda se realice mediante muestras de orina recolectadas en 8, 12 o 24 horas, evitando el uso de fórmulas clásicas por la dificultad e imprecisión de su uso en pacientes críticos. En nuestros casos, utilizamos muestras de orina recolectadas durante 24 horas.

La importancia del reconocimiento del RHF radica en los cambios farmacocinéticos con los que se asocia, particularmente a los fármacos de excreción renal, de los que puede modificar la vida media, la concentración plasmática y los niveles terapéuticos. Dentro de ellos destacan los antibióticos (particularmente betalactámicos, aminoglucósidos y gluco péptidos), heparinas de bajo peso molecular, sedantes y analgésicos, por lo que, ante su uso, el monitoreo terapéutico podría servir de herramienta para mejorar la exposición (5,10).

Es escasa la información respecto de esta entidad en asociación a la COVID-19, sin embargo, se ha visto en pacientes con iguales características a las referidas inicialmente: varones, jóvenes, con descenso de los valores de creatininemia y puntajes de APACHE II y SOFA menores, con la particularidad de observarse en coincidencia con el aumento de marcadores inflamatorios, lo que mostraría a la respuesta inflamatoria como el trasfondo fisiopatológico del RHF en esta población (5,10). En este grupo de pacientes, se correlacionó la presencia de RHF con mayor frecuencia de enfermedad tromboembólica, por lo que se advierte el hecho de que las dosis regulares de heparina de bajo peso molecular podrían no ser lo suficientemente protectoras para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes críticos con COVID-19 (10).

Presentamos este reporte de casos a fin de estimular la búsqueda de RHF en pacientes con COVID-19, siempre que se sospeche exposición a dosis sub terapéuticas de fármacos, en nuestro caso a sedantes y analgésicos, por lo que se debió recurrir a estrategias de control de sedación difícil, mediante el uso combinado de fármacos y la modificación de los mismos.

## Referencias Bibliográficas

1. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Augmented Renal Clearance: Unraveling the Mystery of Elevated Antibiotic Clearance. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, 2010, p 493-06.

2. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Jul 19; 7(9):539-43. doi: 10.1038/nrneph.2011.92.
3. Campassi ML, Gonzalez MC, Dubin A et al. Riñón hiperfiltrante en el paciente crítico: Incidencia y factores asociados a su desarrollo. *Medicina Intensiva* 2012; 29: 43.
4. Minville V, Asehnoune K, Ruiz S, Breden A, Georges B, Seguin T, Tack I, Jaafar A, Saivin S, Fourcade O, Samii K, Conil JM. Increased creatinine clearance in polytrauma patients with normal serum creatinine: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2011; 15(1):R49. doi: 10.1186/cc10013.
5. Beunders R, van de Wijgert IH, van den Berg M, van der Hoeven JG, Abdo WF, Pickkers P. Late augmented renal clearance in patients with COVID-19 in the intensive care unit. A prospective observational study. *J Crit Care.* 2021 Aug; 64:7-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.02.009.
6. 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 Feb 28; 17(1):R35. doi: 10.1186/cc12544.
7. Udy A, Boots R, Senthuran S, Stuart J, Deans R, Lassig-Smith M, Lipman J. Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury. *Anesth Analg.* 2010 Dec; 111(6):1505-10. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181f7107d.
8. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, Boots RJ, Lipman J. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations\*. *Crit Care Med.* 2014 Mar; 42(3):520-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000000029.
9. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Sucher JF, Hollingworth AK, Ali-Osman FR, Shirah GR, Haley M, Dzandu JK. Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Apr; 82(4):665-671. doi: 10.1097/TA.0000000000001387.
10. Tomasa-Irriguible TM, Martínez-Vega S, Mor-Marco E, Herraiz-Ruiz A, Ragner-Pardo L, Cubells-Larrosa C. Low molecular weight heparins in COVID-19 patients: beware of augmented renal clearance! *Crit Care.* 2020 Jun 10; 24(1):325. doi: 10.1186/s13054-020-03058-3.