

Original

Hiperfiltración glomerular en el paciente traumático grave

Luisa María Charco Roca^{a,*}, Agustín Ortega Cerrato^b y Juan José Tortajada Soler^a

^a Área de Anestesiología, Reanimación y Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Área de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de marzo de 2022

Aceptado el 1 de agosto de 2022

On-line el 24 de agosto de 2022

Palabras clave:

Aclaramiento renal aumentado

Hiperfiltración glomerular

Politraumatizado

Trauma grave

Aclaramiento de creatinina

R E S U M E N

Antecedentes y objetivo: El aclaramiento renal aumentado o hiperfiltración glomerular (HFG) puede afectar significativamente a los resultados clínicos de los fármacos eliminados por vía renal al promover la exposición subterapéutica al fármaco. La agresión sufrida en los pacientes que presentan trauma grave supone un predisponente a manifestar HFG y la identificación de estos pacientes sigue siendo un desafío clínico. El objetivo principal de este estudio fue describir la prevalencia de HFG en una cohorte de pacientes críticos traumatizados en la primera semana de ingreso.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo observacional de una cohorte de pacientes adultos ingresados en la UCI de Anestesiología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (España) tras sufrir un trauma grave o politraumatismo. Se calculó el aclaramiento de creatinina (ClCr) en muestra de recolección de orina 4 h a las 24, 72 y 168 h de ingreso aplicando la fórmula ClCr: $[Diuresis \text{ en ml (orina/4 h)} \times Creatinina \text{ en orina (mg/dl)}] \div [240 \text{ (minutos)} \times Creatinina \text{ en plasma (mg/dl)}]$. Un CrCl por encima de 130 ml/min fue considerado HFG. Los análisis se realizaron con el software estadístico R versión 4.0.4.

Resultados: Se incluyeron 85 pacientes. La edad mediana de los pacientes fue de 51 años (RIQ 26); 68 pacientes fueron varones (78,82%). El 75,29% de los pacientes fueron politraumatizados; 61 pacientes (71,76%) presentaron HFG en algún momento de la determinación del ClCr. A las 24 h de ingreso el 56,34% de los pacientes presentaron HFG con ClCr medio de 195,8 ml/min, el 61,11% de los pacientes lo presentaban a las 72 h con ClCr medio de 186 ml/min y el 56,52% presentaban HFG a las 168 h de ingreso con ClCr medio de 207 ml/min. Se encontró una relación positiva importante ($p=0,07$) entre la HFG manifestada a las 72 h y a las 168 h. Se observó relación estadísticamente significativa entre este fenómeno con edades más jóvenes, puntuaciones ISS más bajas y creatininas plasmáticas más bajas.

Conclusiones: La HFG es una condición frecuente en los pacientes críticos ingresados por trauma grave. Recomendamos el uso del ClCr para evaluar la función renal y realizar ajustes posológicos. Se requieren estudios para comprender el impacto clínico de estos fenómenos sobre la eliminación de fármacos y poder establecer la dosificación ideal en tales casos.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisacharco@gmail.com (L.M. Charco Roca).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.08.003>

0211-6995/© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Glomerular hyperfiltration in patients with severe trauma

ABSTRACT

Keywords:

Augmented renal clearance
Glomerular hyperfiltration
Polytrauma
Severe trauma
Creatinine clearance

Background and objective: Augmented renal clearance or glomerular hyperfiltration (GHF) can significantly affect the clinical outcomes of renally eliminated drugs by promoting subtherapeutic drug exposure. The aggression suffered in patients who suffer severe trauma is a predisposition to manifest GHF and the identification of these patients remains a clinical challenge. The main objective of this study was to describe the prevalence of GHF in a cohort of critically ill trauma patients.

Materials and methods: Prospective observational study of a cohort of adult patients admitted after suffering severe trauma or polytrauma in the Anesthesiology ICU of the University Hospital of Albacete (Spain). Creatinine clearance (CrCl) was calculated in a 4-h urine collection sample at 24, 72 and 168 h after admission applying the formula: $CrCl: [diuresis \text{ in ml (urine/4 h)} \times creatinine \text{ in urine (mg/dl)}] \div [240 \text{ (min)} \times creatinine \text{ in plasma (mg/dl)}]$. A CrCl above 130 ml/min was considered GHF. The analyzes were performed with the statistical software R version 4.0.4.

Results: Eighty-five patients were included. The median age of the patients was 51 years (IQR 26). Sixty-eight patients were male (78.82%). 75.29% of the patients were polytraumatized. Sixty-one patients (71.76%) presented GHF at some point in the CrCl determination. At 24 h of admission, 56.34% of the patients presented GHF with a mean CrCl of 195.8 ml/min, 61.11% of the patients presented it at 72 h with a mean CrCl of 186 ml/min and 56.52% presented GHF at 168 h of admission with a mean CrCl of 207 ml/min. A significant positive relationship ($p = 0.07$) was found between GHF manifested at 72 h and at 168 h. We observed a statistically significant relationship between this phenomenon with younger ages, lower ISS scores and lower plasma creatinines.

Conclusions: GHF are a common condition in critically ill patients admitted for severe trauma. We recommend the use of CrCl to assess renal function and make dosage adjustments. Studies are required to understand the clinical impact of these phenomena on drug elimination and to be able to establish the ideal dosage in those cases.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Optimizar la dosificación de fármacos en los pacientes críticos continúa siendo un reto en la práctica clínica dentro de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Las pautas de tratamiento habituales implican el reconocimiento de factores dependientes del paciente que exigen la reducción de la dosis, como la insuficiencia renal. Muchos esquemas de dosificación se han extrapolado a partir de datos derivados de voluntarios sanos o pacientes ambulatorios, sin tener en cuenta la fisiopatología¹ o la heterogeneidad clínica.

Una variable farmacocinética (PK) clave de interés es la depuración del fármaco, con datos previos que demuestran valores notablemente elevados en subconjuntos de pacientes críticamente enfermos². Este fenómeno se ha denominado aclaramiento renal aumentado^{3,4} y puede afectar significativamente a los resultados clínicos de muchos agentes eliminados por vía renal al promover la exposición subterapéutica al fármaco⁵.

La identificación de los pacientes que manifiestan aclaramiento renal aumentado o hiperfiltración glomerular (HFG) sigue siendo un desafío clínico. Disponemos actualmente de fórmulas basadas en estimaciones matemáticas de la

filtración glomerular que fueron diseñadas principalmente para su uso fuera de la UCI y enfocadas a la detección de descenso del filtrado glomerular. Su aplicación en este contexto clínico tiene muchas limitaciones⁶.

El objetivo principal de este estudio fue describir la prevalencia de HFG en una cohorte de pacientes críticos traumatizados en la primera semana de ingreso. Los objetivos secundarios fueron observar su evolución en el tiempo y asociar características fisiológicas y de gravedad de la enfermedad con la HFG en esta cohorte de pacientes.

Diseño del estudio

Este es un estudio prospectivo observacional de una cohorte de pacientes adultos ingresados tras sufrir un trauma grave o politraumatismo en la UCI de Anestesiología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (España). Los criterios de inclusión fueron tener 18 años o más, ser portadores de sondaje vesical, no tener documentado en su historial clínico antecedentes de insuficiencia renal, no haber recibido terapia de reemplazo renal durante el período del estudio y no haber fallecido antes de las 24 h tras su ingreso. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del

Tabla 1 – Características basales de los pacientes y su asociación con hiperfiltración glomerular

	Grupo de estudio n = 85	HFG n = 61 (71,76%)
Edad, años, mediana (RIQ)	51 (26)	46 (42) p = 0,015
Sexo masculino, n (%)	67 (78,82%)	74,6% p = 0,4
Sexo femenino, n (%)	18 (21,18%)	61,1% p = 0,4
SC en m ² , media (DE)	1,87 (0,19)	
TAM, media (DE) mmHg	85 (9,11)	
FC, media (DE) lpm	86,8 (17,9)	
SOFA, mediana (RIQ)	4 (5)	5 (4) p = 0,57
Noradrenalina, n (%)	24 (33,8%)	10 (27,03%) p = 0,19
Furosemida, n (%)	19 (25,68%)	7 (17,5%) p = 0,15
Cr plasmática al ingreso, mg/dl, mediana (RIQ)	0,87 (0,36)	
Cr media, mg/dl (IC95 low-IC95 high)		
24 h	0,75 (0,69-0,8)	0,75 (0,69-0,8) p < 0,05
72 h	0,78 (0,72-0,85)	0,78 (0,72-0,85) p = 0
168 h	0,64 (0,55-0,74)	0,64 (0,55-0,74) p < 0,05
Politraumatizado, n (%)	64 (75,29%)	68,75% p = 0,42
Número de traumas, mediana (RIQ)	2 (1)	
Días de ingreso, mediana (RIQ)	5 (8)	

ClCr: aclaramiento de creatinina; Cr: creatinina; DE: desviación estándar; FC: frecuencia cardiaca; HFG: hiperfiltración glomerular; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio; RIQ: rango intercuartílico; SC: superficie corporal; TAM: tensión arterial media.

centro donde se realizó el estudio (proyecto n.º 2018/10/107) y los datos clínicos y muestras biológicas fueron recolectadas con el consentimiento informado de cada paciente o su representante.

El tamaño de la muestra, 85 pacientes, se calculó en base al objetivo principal y tomando de referencia trabajos previos sobre HFG realizados en pacientes en el entorno de UCI con diversos motivos de ingreso^{3,4,7,8}.

El período de recogida comenzó en enero de 2019 y los pacientes fueron incluidos de forma secuencial excepto entre marzo y junio de 2020 debido a la sobrecarga asistencial de la unidad en la primera ola de covid-19. Tres pacientes que cumplían criterios de inclusión no fueron incluidos en este intervalo.

Variables, material y método

Al ingreso fueron recogidas las siguientes variables de cada paciente: datos demográficos (edad, género, peso, altura), tipo de traumatismo o politraumatismo, puntuación en la escala *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA)⁹, puntuación en la escala *ARCTIC*⁷, puntuación en la escala *Injury Severity Score* (ISS)¹⁰, constantes vitales y primera determinación de creatinina plasmática a su llegada al hospital.

Como indicador de la tasa de filtrado glomerular (TFG) se calculó el aclaramiento de creatinina (ClCr) a las 24, 72 y 168 h de ingreso. La muestra de recolección de orina incluyó 4 h, se utilizaron los valores plasmáticos de creatinina recogidos dentro de las analíticas que se realizan como práctica clínica habitual en la UCI y se aplicó la fórmula habitual¹¹: ClCr: [Diuresis en ml (orina/4 h) × Creatinina en orina (mg/dl)] ÷ [240 (minutos) × Creatinina en plasma (mg/dl)].

Los días de las determinaciones necesarias para el ClCr se recogieron datos de las últimas 24 h que incluyeron la

administración de furosemida o necesidad de fármacos noradrenalina como fármaco vasopresor.

Las determinaciones de creatinina en plasma y orina se realizaron en el módulo c 702 de un Cobas 8000 de Roche/Hitachi. La creatinina se determinó por un método cinético colorimétrico basado en el método de Jaffé, considerando el valor en un blanco.

Un CrCl por encima de 130 ml/min fue considerado HFG^{3,4,6,12}.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó utilizando las medidas habituales de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar, o la mediana y rango intercuartílico). Para el análisis bivariable se utilizó la prueba t-Student para las variables paramétricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Para comparar proporciones se aplicaron la prueba exacta de Fisher y la chi-cuadrado. Se eligió un nivel de significación estadística de p ≤ 0,05.

Todos los análisis se realizaron con el software estadístico R versión 4.0.4.

Resultados

Características generales

Las características de los 85 pacientes incluidos en este estudio se muestran en la [tabla 1](#). Las [tablas 2 y 3](#) muestran los tipos de trauma que motivan el ingreso en UCI y su relación con la HFG en cada momento temporal.

La edad mediana de los pacientes fue de 51 años (RIQ 26), 68 pacientes fueron varones (78,82%). El 75,29% de los pacientes fueron politraumatizados, definido por presentar dos o más

Tabla 2 – Asociación de la hiperfiltración glomerular en cada momento temporal con el balance lesional de los pacientes

	n (%)	HFG 24 h	HFG 72 h	HFG 168 h	HFG en algún momento
Politraumatizado					
Sí	64 (75,29%)	72,5% p=0,8	78,79% p=0,5	76,92% p=0,65	68,75% p=0,42
No	21 (24,71%)	27,5% p=0,8	21,21% p=0,5	23,08% p=0,65	80,95% p=0,42
Tipo de trauma					
TCE	42 (49,41%)	19 (47,5%) p=0,8	20 (60,61%) p=0,5	11 (84,62%) p=1	71,42% p=1
Abdominal	19 (22,35%)	6 (15%) p=0,08	7 (21,21%) p=1	3 (23,08%) p=0,23	68,42% p=0,93
Torácico	54 (63,53%)	22 (55%) p=0,16	20 (60,61%) p=0,87	7 (53,85%) p=0,68	66,66% p=0,25
Raquimedular	38 (44,71%)	21 (52,5%) p=0,23	13 (39,39%) p=8,87	5 (38,46%) p=1	73,68% p=0,91
Musculosquelético	48 (56,47%)	5 (38,46%) p=1	21 (63,64%) p=0,38	8 (61,54%) p=1	75% p=0,6

HFG: hiperfiltración glomerular; Tce: traumatismo craneoencefálico.

Tabla 3 – Relación del score ARCTIC positivo con la detección de hiperfiltración glomerular

	HFG	No HFG	p
ARCTIC ≥ 6			
En cualquier momento temporal	75,5%	50%	0,002
24 h	80%	58%	0,08
72 h	72,7%	38,1%	0,03
168 h	69,2%	50%	0,42

HFG: hiperfiltración glomerular.

lesiones traumáticas graves (amenazantes de la vida), con una mediana de número de traumas de 2, con medianas de ISS de 25 y SOFA al ingreso de 4. Un 33,8% precisaban noradrenalina para su objetivo tensional y la estancia mediana en la UCI fue de 5 días.

Un total de 61 pacientes (71,76%) presentaron HFG en algún momento de la determinación del ClCr.

En las primeras 24 h de ingreso el 56,34% de los pacientes presentaron HFG con ClCr medio de 195,8 ml/min, el 61,11% de los pacientes lo presentaban a las 72 h con ClCr medio de 186 ml/min y el 56,52% presentaban HFG a las 168 h de ingreso con ClCr medio de 207 ml/min (fig. 1).

Se estudió si existían diferencias en la distribución de HFG en función de su presencia previa y se observó una relación positiva moderada ($p=0,38$) de HFG entre las determinaciones de las 24 y 168 h y una relación positiva importante ($p=0,07$) entre la HFG manifestada a las 72 h y a las 168 h, lo que sugiere una dependencia de la HFG positiva a las 168 h respecto a su presencia a las 72 h.

Se establecieron grados de HFG según las cifras de ClCr para catalogar a los pacientes y asemejar la clasificación con las categorías clásicas de insuficiencia renal¹². La HFG grado I incluyó los ClCr de 131 a 164 ml/min; la de grado II los ClCr de 165 a 200 ml/min, y la de grado III los ClCr mayores de

200 ml/min. En las determinaciones de las 168 h los pacientes presentaban un mayor porcentaje de HFG de grado III (61,54%) que en el resto de los días de ingreso analizados (fig. 2).

Fueron analizados los factores clínico-biológicos asociados a la mayor prevalencia de HFG hallando una relación estadísticamente significativa entre este fenómeno con edades más jóvenes, puntuaciones ISS más bajas y creatininas plasmáticas más bajas (tabla 1). No se encontró relación estadísticamente significativa entre HFG y las diferentes lesiones del paciente ni con la administración de noradrenalina o furosemida (tablas 1 y 2).

En esta cohorte de pacientes el ARCTIC score presentó una sensibilidad del 75,5% y una especificidad del 50% para la detección de HFG (en el estudio original: S 84%, E 68%). Se encontró que era menos sensible para detectar la HFG en el momento temporal de las 72 h, siendo esta observación estadísticamente significativa (tabla 3).

Discusión

En este estudio exploratorio encontramos que la HFG es una condición relativamente frecuente en los pacientes críticos que sufren un trauma grave. Su manifestación se hace particularmente importante en el tercer día de ingreso, y en los casos en que se desarrolla hay una elevada posibilidad de que este estado sea mantenido a la semana de ingreso.

La fisiopatología de la HFG en el paciente crítico no está aclarada actualmente. Se ha observado que los pacientes críticos pueden desarrollar un estado hiperdinámico/hipercinético, lo que conduce a un aumento de ClCr y eliminación renal de determinados fármacos¹. Esto concuerda con estudios en modelos animales grandes de sepsis por gramnegativos, en los que se ha demostrado un índice cardíaco

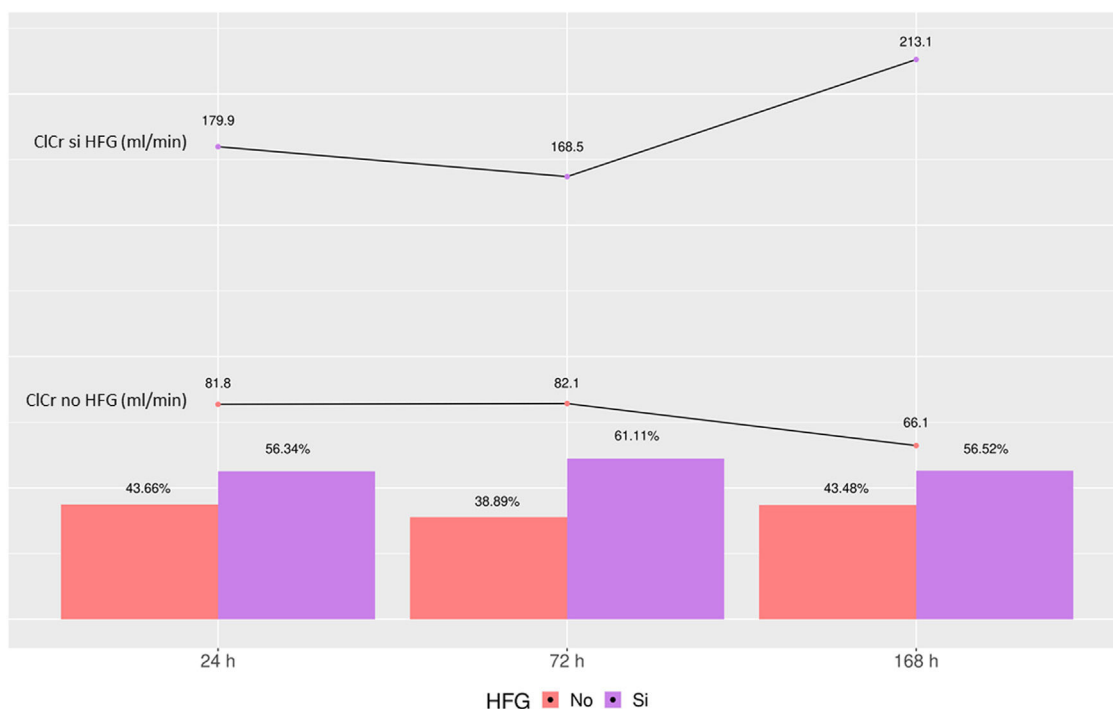


Figura 1 – Prevalencia de hiperfiltración glomerular en cada momento temporal y aclaramiento de creatinina en ml/min de ambos grupos.

ClCr: aclaramiento de creatinina; HFG: hiperfiltración glomerular; h: horas.

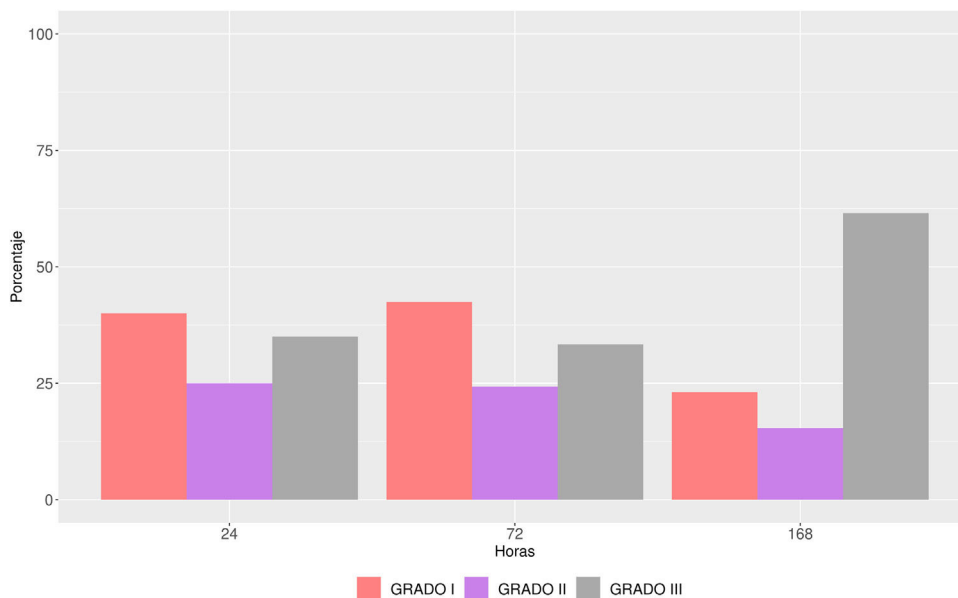


Figura 2 – Porcentaje de pacientes catalogados según los grados de hiperfiltración glomerular propuestos por los autores.

elevado, una resistencia vascular sistémica baja y un aumento del flujo sanguíneo de los órganos principales¹³. Como no medimos el gasto cardíaco en este estudio, no podemos afirmar que un aumento en este parámetro provoca HFG por sus efectos fisiológicos sobre la perfusión renal.

La aplicación de reanimación intensiva con líquidos y soporte vasopresor conducen de forma añadida a este estado hiperdinámico^{14,15}, e incluso se pueden establecer muchos paralelismos con el embarazo, donde cambios

cardiovasculares similares se asocian con un aumento del flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular¹⁶.

En base a los escasos estudios publicados podemos observar que, en ausencia de una lesión renal aguda establecida, la respuesta hemodinámica innata a la agresión traumática grave, junto con las intervenciones clínicas comunes que implican la reanimación y estabilización, puede promover una mayor entrega de solutos a los riñones y una posterior eliminación renal aumentada.

Hasta ahora no se ha tratado la HFG en UCI como algo de importancia clínica relevante, posiblemente debido al hecho de que esta manifestación fisiológica forma parte de un concepto normalmente empleado en el estudio de patologías crónicas¹⁵.

Recientemente se ha propuesto el uso de *scores* predictivos de HFG aplicados al paciente crítico como el *ARC score* o *ARCTIC score*⁷ que permiten la identificación de los pacientes con riesgo de HFG y pueden ayudarnos a tomar las intervenciones adecuadas (p. ej., calcular un *ClCr*, emplear un régimen o estrategias de dosificación de antibióticos más agresivos, etc.). En este estudio se ha utilizado el *ARCTIC* hallando que la sensibilidad y especificidad de este *score* no se ajustaba en nuestra cohorte a la publicada en el estudio de validación original (en el original se mostraba sensibilidad del 84% y especificidad del 68%).

En la práctica clínica habitual la valoración de la función renal se realiza a partir de la determinación de la creatinina plasmática, utilizando fórmulas basadas en una estimación indirecta. Las más utilizadas son las de Cockcroft y Gault¹⁷ y la *MDRD*¹⁸ y han sido validadas en diversos trabajos fuera del entorno de UCI¹⁹. La creatinina sérica no refleja el mismo grado de función renal en todos los pacientes al estar influida por una serie de factores como la edad, sexo, raza, superficie corporal, tipo de dieta, el uso de ciertos fármacos^{20,21}.

Para evitar estas limitaciones, en este estudio optamos por utilizar la medición del aclaramiento de creatinina a partir de recogida de orina que refleja con mayor exactitud el filtrado glomerular^{11,21}. La importancia de medir el aclaramiento no se debe solo a una mejor valoración de la función renal, sino para detectar precozmente pacientes que son catalogados como normales mediante la determinación aislada de creatinina plasmática^{3,20,21}.

Una limitación de nuestra forma de medición puede derivarse de que se basa en muestras de orina de la mañana recolectadas durante períodos de 4 h en lugar de 24 h. Esto puede generar objeciones, dado que los resultados pueden verse influidos por factores cronobiológicos pertenecientes a la vida diurna, variaciones en *ClCr*. Sin embargo, las muestras recogidas en breves períodos de tiempo han sido validadas en cuanto a sus resultados^{22,23}, aportan la ventaja de minimizar los errores relacionados con la recogida de muestra, y permiten la reevaluación temprana del filtrado glomerular sin suponer demora en el ajuste de fármacos.

Otra limitación del estudio puede ser haber considerado el corte de 130 ml/min para catalogar a los pacientes con HFG. Hallamos que el intervalo de referencia para determinar un aumento anormal del *ClCr* es amplio^{3,24} y por tanto el criterio definitorio de HFG no está firmemente establecido. Se decidió establecer este punto de corte al ser el más consistente en la bibliografía revisada.

Para este estudio los autores decidimos categorizar por intervalos las cifras de *ClCr* como propuesta asemejada a lo establecido para el diagnóstico del grado de insuficiencia renal. Somos conscientes del hecho de que esta

categorización no recibe apoyo bibliográfico, pero puede servir de punto de partida para nuevos estudios.

Incluso teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas, y dejando de lado la definición de HFG, consideramos útil estudiar las repercusiones que un aumento de aclaramiento renal puede tener con la dosificación del fármaco en pacientes críticos, específicamente el riesgo de infradosificación por una mejor eliminación de fármacos. En este sentido es de especial interés la monitorización de concentraciones terapéuticas de los fármacos en los casos que se encuentra disponible y hallamos una limitación importante derivada del tipo de población de paciente crítico estudiada; al ingreso de estos pacientes se suspende su medicación habitual y reciben un tratamiento limitado que se centra en antibióticos betalactámicos por sus lesiones, analgésicos, sedantes en ocasiones y antimicóticos (habitualmente levotiracetam) en los casos de neurocríticos en que están indicados. La monitorización de estos fármacos con alto perfil de seguridad habitualmente no se encuentra disponible en el entorno de la práctica clínica diaria.

No disponemos actualmente de recomendaciones para ajuste de dosis en el paciente crítico con HFG y debemos tomar en consideración que no solo este fenómeno será causa de potencial fracaso terapéutico por no conseguir adecuadas concentraciones plasmáticas; el aumento de la permeabilidad capilar, las sobrecargas hídricas, las variaciones rápidas del volumen de distribución, el uso de fármacos vasoactivos y la función alterada de los órganos excretores afectarán significativamente el perfil farmacocinético (PK) «normal» de muchos agentes^{5,25,26}.

Recientemente se proponen estrategias para optimizar la exposición al fármaco, mediante una dosificación más frecuente, dosis más elevadas o uso de perfusiones continuas o extendidas^{2,27}.

Conclusiones

Encontramos que el fenómeno de HFG es una condición frecuente en pacientes críticos ingresados por trauma grave.

Las fórmulas de estimación del filtrado glomerular no se han validado rigurosamente en el paciente crítico; recomendamos el uso del *ClCr* para evaluar la función renal y realizar ajustes posológicos.

Se requieren estudios para comprender el impacto clínico de estos fenómenos sobre la eliminación de fármacos y poder establecer la dosificación ideal en tales casos.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lipman J, Udy AA, Roberts JA. Do we understand the impact of altered physiology, consequent interventions and resultant clinical scenarios in the intensive care unit? The antibiotic story. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39:999-1000.
2. Hobbs ALV, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy*. 2015;35:1063-75.
3. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1107-21.
4. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:674-80.
5. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:539-43.
6. Martin JH, Fay MF, Udy A, Roberts J, Kirkpatrick C, Ungerer J, et al. Pitfalls of using estimations of glomerular filtration rate in an intensive care population. *Intern Med J*. 2011;41:537-43.
7. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Sucher JF, Hollingworth AK, Ali-Osman FR, et al. 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;82:665-71.
8. Udy AA, Roberts JA, Shorr AF, Boots RJ, Lipman J. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care*. 2013;17:R35.
9. Arts DGT, de Keizer NF, Vroom MB, de Jonge E. Reliability and accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring. *Crit Care Med*. 2005;33:1988-93.
10. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14:187-96.
11. Pérez MG, Olmo RS, Arroyo RA, Fresnedo GF, Gui JMG, Diezhandino MAG, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:302-16.
12. Udy AA, Putt MT, Shanmugathasan S, Roberts JA, Lipman J. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit: an illustrative case series. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:606-8.
13. Conil JM, Georges B, Mimoz O, Dieye E, Ruiz S, Cougot P, et al. Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2006;32:2063-6.
14. Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88:1-9.
15. Praga M. [Hyperfiltration nephropathy]. *Nefrología*. 2000;20:311-35.
16. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet*. 1985;1:781-4.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. febrero de 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
19. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Vettoretti S, Ratto E, Ravera M, et al. Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42:14-8.
20. Conil JM, Georges B, Fourcade O, Seguin T, Lavit M, Samii K, et al. Assessment of renal function in clinical practice at the bedside of burn patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:583-94.
21. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:23-31.
22. Wilson RF, Soullier G. The validity of two-hour creatinine clearance studies in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1980;8:281-4.
23. Singh A, Chugh KS, Sharma BK. Three hour endogenous creatinine clearance (Ccr) as a test of glomerular filtration (GFR) in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Indian J Med Sci*. 1979;33:61-4.
24. Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffé method. *Clin Chim Acta*. 2004;344:137-48.
25. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:1009-34.
26. Ambrose PG, Bhavnani SM, Ellis-Grosse EJ, Drusano GL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S103-10.
27. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37:840-51, quiz 859.