



RETOS
REDES
RESULTADOS

Interpretación pruebas de laboratorio. Función hepática Función renal

M^a Victoria Calvo Hernández
Hospital Universitario de Salamanca

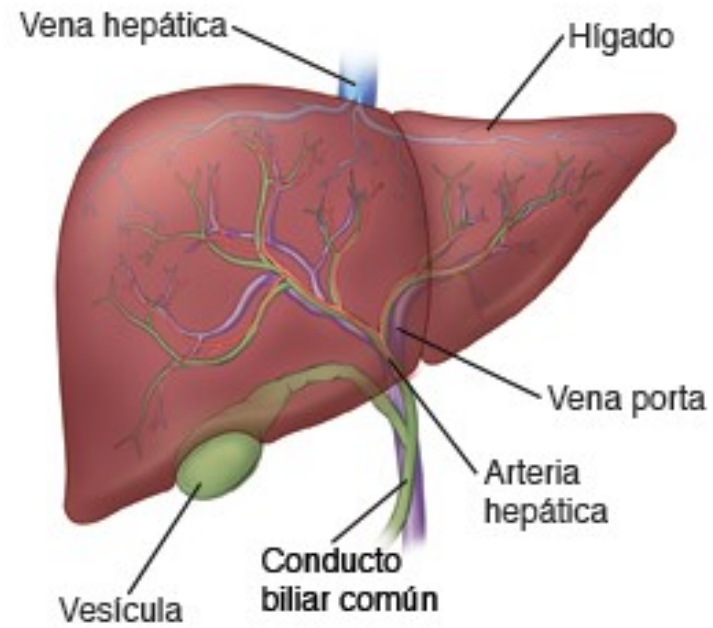
 CONGRESO
NACIONAL
MADRID
18-21 OCTUBRE 2017

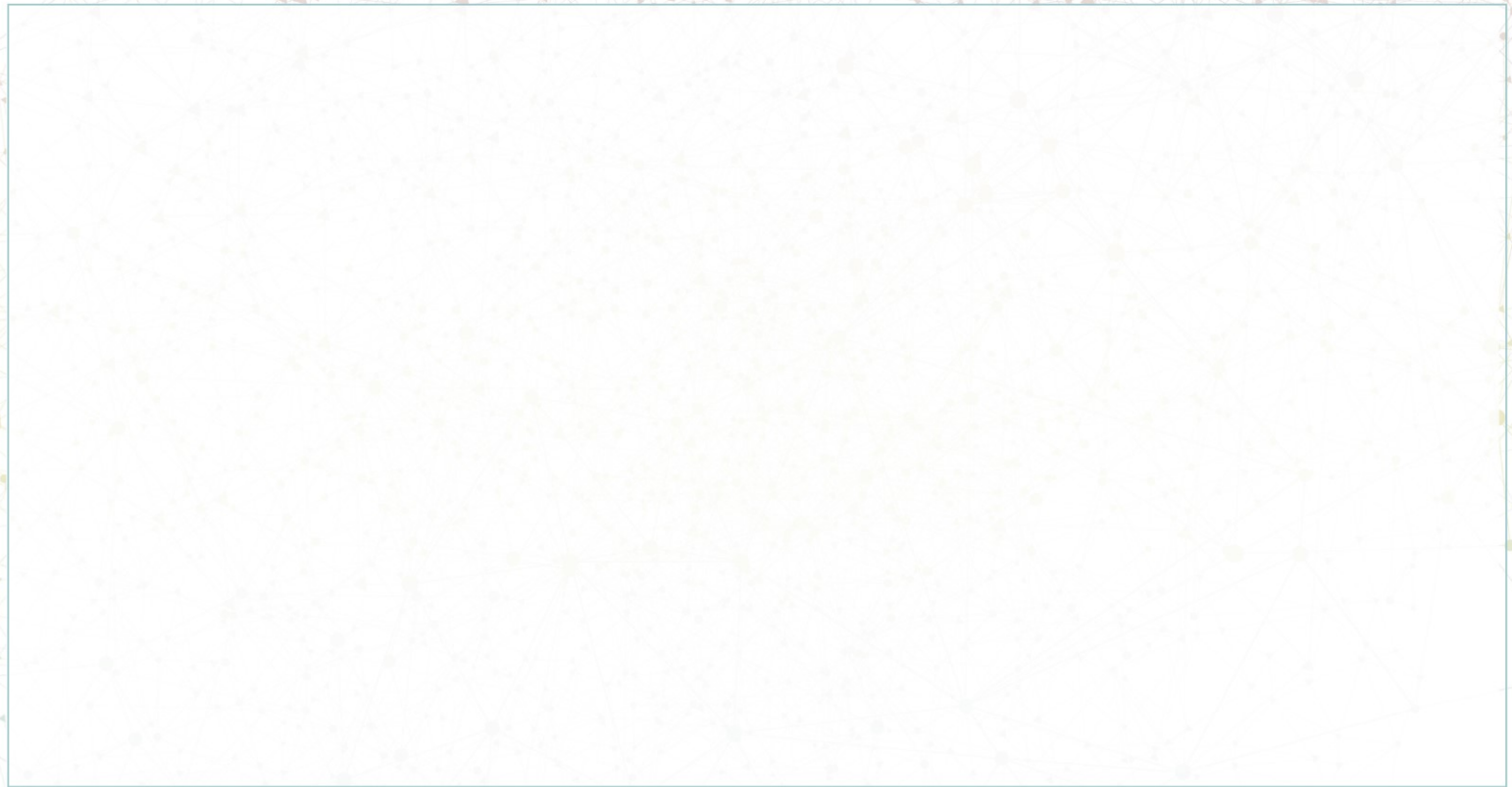
 sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Función hepática



Estructura hígado







Funciones del hígado

- Producción de bilis
- Producción de proteínas, colesterol, y otros transportadores
- Producción de glucógeno desde exceso de glucosa
- Equilibrio y producción de glucosa
- Regulación niveles de aminoácidos (captación y procesamiento)
- Procesamiento de la hemoglobina para la distribución de su contenido de hierro
- Conversión del amoníaco tóxico en urea
- Depuración de fármacos y otras sustancias tóxicas de la sangre
- Regulación de la coagulación sanguínea
- Producción de factores de inmunidad
- Depuración de bilirrubina

Pruebas función hepática

PROCESO	PRUEBAS
Síntesis de proteínas	Albúmina, prealbúmina, Proteínas coagulación (TP, INR)
Excreción a conductos bilíares y drenaje a duodeno	Bilirrubina, FA, GGT
Lesión hepatocelular	Transaminasas (AST, ALT)
Detoxificación	Amoniaco



Categorías pruebas función hepática


- **Colestática** . Anomalía función excretora
- **Hepatocelular**. Proceso inflamatorio
 - Pruebas de función sintética
 - Hepatopatía colestática
 - Lesión hepatocelular
 - Pruebas función detoxificación

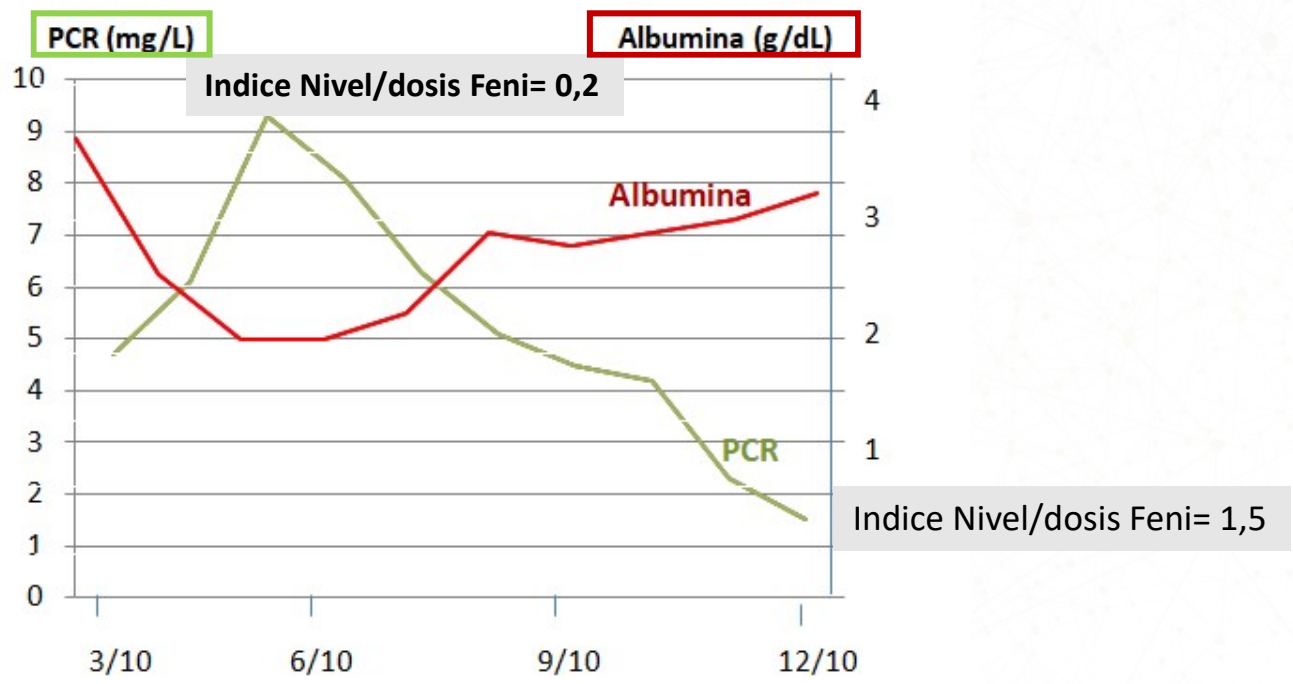


FUNCIÓN SINTÉTICA DEL HÍGADO

- Albúmina
- Tiempo de protrombina

Características de la albúmina

- 
- Valores normales: 4-5 mg/dL
 - Larga semivida: 20 días. Se degrada el 25% en 8 días tras IH
 - Refleja otras patologías: síntesis, distribución, excreción de proteínas, volemia
 - Reactante de fase aguda negativo
 - Interpretación dentro contexto del paciente



Hipoalbuminemia

No síntomas hasta concentraciones < 2 mg/dL

Edema periférico, edema pulmonar, ascitis

Necesidad de corregir calcio sérico

Necesidad de corregir fenitoína y valproico (↓ Margen terapéutico

Hiperalbuminemia

Asintomática

Asociada a incremento BUN y hematocrito

Corticoides, heparina

Corrección de concentraciones de calcio y fenitoína en función de la albúmina

Corrected Calcium Determination - based on the following inputs

Corrected calcium = serum calcium + 0.8 (4 - serum albumin)

Calcium (mg/dL) x 0.25 = calcium (mmol/L)

Albumin (g/dL) x 10 = albumin (g/L)

Current calcium level: (mg/dL) 8

Current albumin level: (g/dl) 2.8

The patient's corrected calcium level is:

8.96 mg/dl (2.24 mmol/L)

<http://www.globalrph.com/phenytoin.htm>

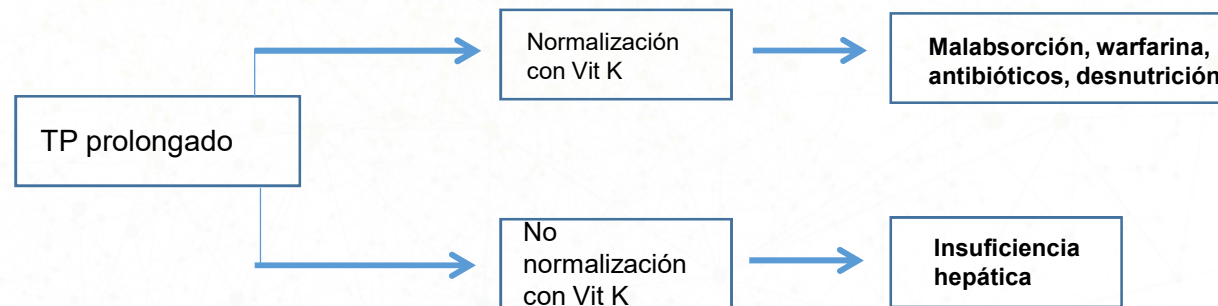
Concentración corregida de fenitoína = Conc. Observada / 0,2 x (Albumina) + 1

Características de la prealbúmina

- Valores normales: 17 - 34 mg/dL
- Corta semivida: 2 días
- Marcador más sensible que albúmina
- Sensible a la nutrición proteica (elevado porcentaje de AA esenciales)
- Menor afectación por estado de hidratación y enfermedad hepática

Indice Internacional Normalizado y Tiempo de Protrombina

- Valores normales: INR = 0,9 -1,1; TP = 12 -17 segundos
- Incremento INR y TP, alteraciones de la coagulación
- Factores de la coagulación sintetizados en el hígado (excepción Factor VIII)
- Prolongación aislada \neq alteración hepática
- Reducción solamente con deterioro hepático importante (> 80%)



HEPATOPATÍA COLESTÁTICA

Acumulación de bilis: icteria, prurito

Falta de sales biliares: déficit de vitaminas liposolubles

Déficit vitamina D, osteoporosis

Déficit de vitamina K, hemorragia

Colestasis intrahepática

Colestasis extrahepática



Clasificación de las enfermedades hepáticas

HEPATOCELULAR	COLESTÁTICA
Hepatitis	Intrahepática
Reducción flujo sanguíneo	Fármacos
Fármacos	Sépsis, neoplasias
Suplementos nutricionales	Nutrición parenteral
Fitoterapia	Extrahepática
Toxinas	Estenosis biliar, litiasis biliar
	Colangitis esclerosante, tumores



Pruebas función excretora

- Fosfatasa alcalina (FA)
- Gamma-Glutamil transpeptidasa (GGT)
- Bilirrubina
 - Directa
 - Indirecta



Fosfatasa alcalina


- Valores normales: 33-96 mg U/L
- Isoenzimas
 - **Hígado, hueso**, intestino delgado, riñón, placenta, leucocitos
- Acumulación de bilis – Incremento síntesis hepática de FA
- Trastorno colestático – Aumento > 4 veces valores normales
- Determinar el origen del incremento junto con GGT
- Elevación prominente de FA en Paget, colestasis, patologías infiltrativas hepáticas
- Disminución de FA: hipotiroidismo, hipofosfatemia, anemia, déficit de Cinc o magnesio



Enfermedades no hepáticas asociadas a FA

OSEAS	OTROS
Fracturas en consolidación	Acromegalia, hipertiroidismo
Enfermedad de Paget	Insuficiencia renal, embarazo
Raquitismo	Neoplasias, sepsis
Tumores	Obstrucción del intestino delgado
	Anticonvulsivantes, litio, anticonceptivos

Gamma - Glutamil transferasa (GGT)

- 
- Valores normales: 5-58 U/L
 - Hígado, riñón, páncreas, bazo, corazón, vesículas seminales
 - Refleja la función excretora biliar
 - Determinación del origen FA elevada
 - Los niveles séricos no suelen aumentar en ausencia de enfermedad hepática
 - Evolución similar a la FA
 - Diagnóstico diferencial: $GGT/FA > 2,5$ = abuso de alcohol
 - Toxicidad farmacológica: Fenitoína, barbitúricos

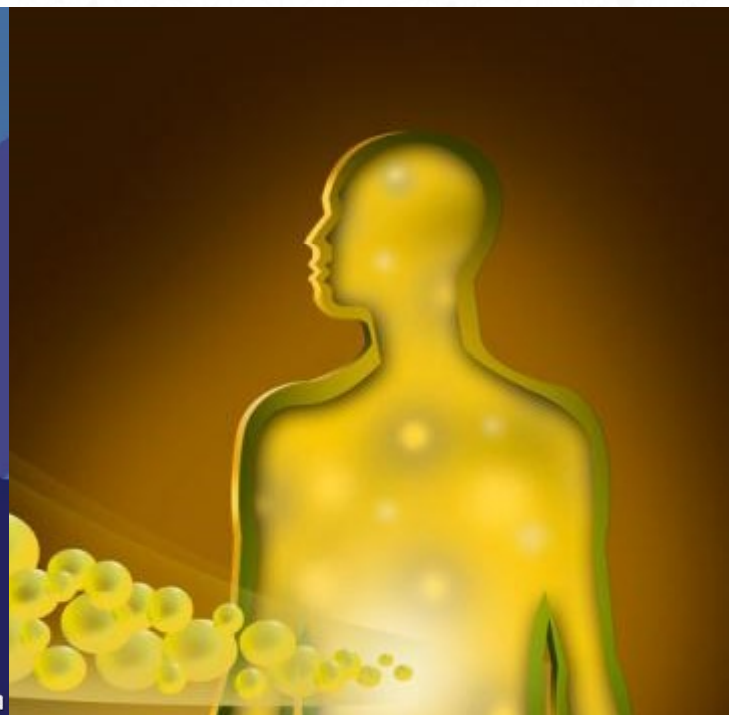
Bilirrubina

es que siempre que te veo



se me sube la **h**ilirrubina

Imagen creada en GeneradorMemes.com



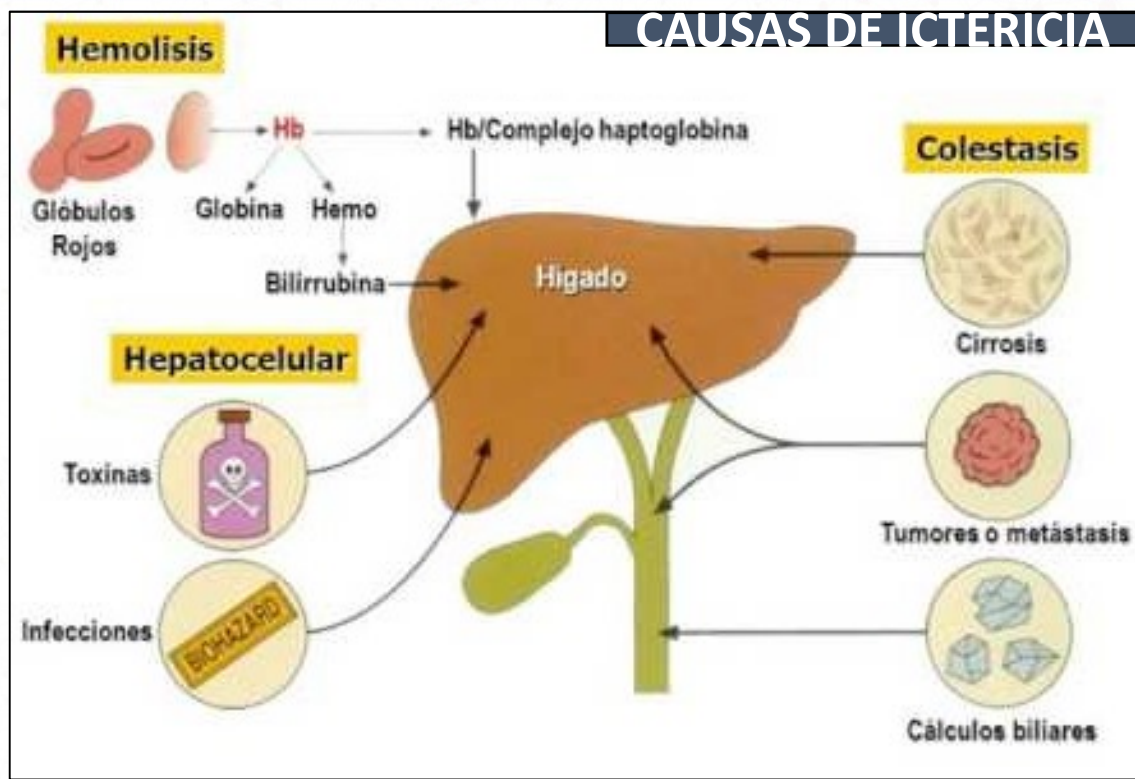


Me sube la bilirrubina cuando:

- a) Hay hemólisis
- b) Hay Colestasis
- c) Hay falla hepática
- d) Te miro y no me miras



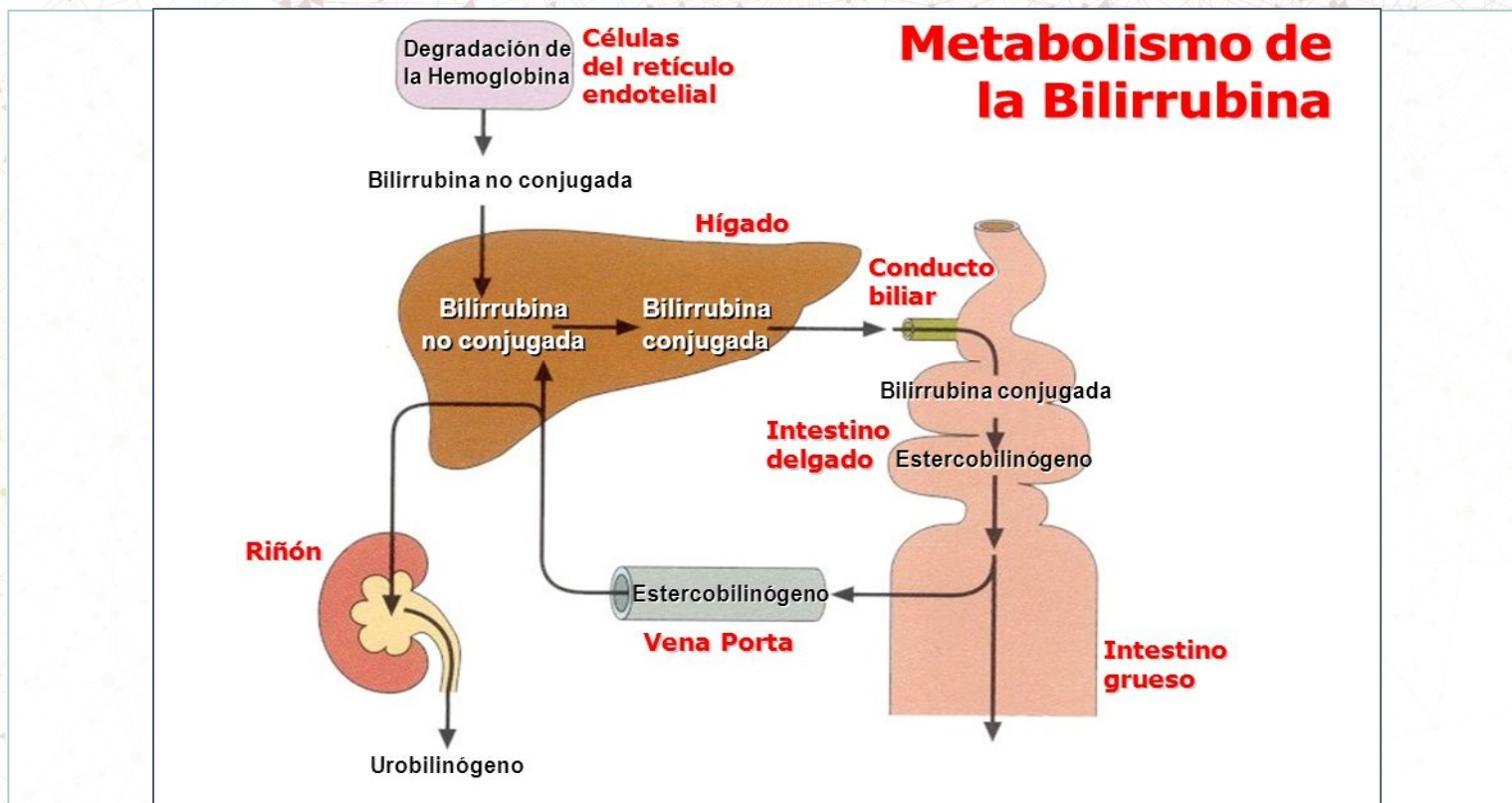
CAUSAS DE ICTERICIA





Valores normales de bilirrubina

- Bilirrubina total: 0,3 – 1,3 mg/dL
 - **Bilirrubina indirecta:** 0,2 – 0,9 mg/dL
NO CONJUGADA, INSOLUBLE EN AGUA
 - **Bilirrubina directa:** 0,1 – 0,4 mg/Dl
CONJUGADA, SOLUBLE EN AGUA





Efectos bilirrubina elevada

- Ictericia
- Escleróticas: BT > 2-4 mg/dL
- Adultos: no efectos tóxicos directos
- Lactantes: neurotoxicidad con BT > 20 mg/dL
- Determinar el origen
 - Hiperbilirrubinemia indirecta
 - Hiperbilirrubinemia directa



- **Hiperbilirrubinemia indirecta**

Hemólisis, se sobrepasa la capacidad de transformación BI y excreción

> 70% BT corresponde a BI

No hay enfermedad hepática: BT < 5 mg/dL

- **Hiperbilirrubinemia directa**

> 50% BT corresponde a BD

Patología hepática o biliar que interfiere secreción de BD desde los hepatocitos

Indicador positivo de colestasis

Patología colestática: Bilirrubina principalmente conjugada

Patología hepatocelular: Bilirubina conjugada y no conjugada

Interpretación concentraciones bilirrubina

BT	BD	BI	ALT, AST, GGT	DIAGNÓSTICO
Elevación moderada	N	Elevación moderada	N	Hemólisis, Síndrome de Gilbert, Ictericia neonatal. Rifampicina
Elevación moderada	Elevación moderada	N	N	Síndromes congénitos
Elevación leve	Elevación leve	Elevación leve	Elevación moderada	Enfermedad hepatocelular

LESIÓN HEPATOCELULAR

Inflamación de los hepatocitos

Hepatitis víricas

Hígado graso

Esteatosis hepática

Esteatohepatitis no alcohólica

Fármacos: IECA, AINES, Cisplatino, Antiepilépticos, Paracetamol, corticoide

Hipotiroidismo

Síndrome intestino corto

Nutrición parenteral





Transaminasas, Aminotransferasas

- **AST (GOT)**; valor normal: 12 – 38 Unidades/L
- **ALT (GPT)**; valor normal: 7 - 41 Unidades/L

- Marcador muy sensible de lesión hepatocelular

- Elevación transitoria
Proceso colestático que causa perfil de lesión hepatocelular
- Semivida plasmática: 17 – 47 horas.
Reflejan daño hepatocelular activo
- Descenso en hepatitis fulminante por deplección de hepatocitos
- Elevaciones exageradas: hepatitis y fármacos



Transaminasas, Aminotransferasas

- **AST:** hepatocitos, miocardio, músculo, riñón, pulmón, cerebro, intestino
- **ALT:** mayoritariamente en hígado, especificidad

- Aumento solo de AST, origen cardiaco o muscular
- Fármacos – aumento AST. Relevancia clínica?
- Ejercicio – aumento AST y ALT
- Factores de confusión en la evaluación de transaminasas



HEPATOTOXICIDAD EN NUTRICIÓN PARENTERAL

- **Esteatosis:** adultos, benigna
Elevación AST, ALT y FA, 2-3 semanas de NP
Adultos: elevación de BT e ictericia raramente
Normalización AST y ALT al suspender NP o incluso continuando NP
Sobrealimentación, dosis glucosa > 5 mg/kg/min
Posible progresión a cirrosis en NP de larga duración
- **Colestasis:** Frecuente en niños: 30 -50% pacientes con NP larga duración.
Multifactorial: prematuridad, glucosa, infección, síndrome intestino corto
Incremento BD, GGT y FA
Adultos con NP larga duración. Tendencia mantenida en incremento
BD y FA, elevado riesgo de colestasis - modificar NP
- **Cálculos biliares,** riesgo colecistitis
Falta de NE más que a la propia NP



TABLE 17-1 Strategies to Manage PN-Associated Liver Complications

1. Rule out non-PN factors	<p>Hepatotoxic medications Herbal supplements Biliary obstruction Hepatitis Sepsis</p>
2. Consider PN modifications	<p>Decrease dextrose Decrease IVFE (less than 1 g/kg/d) Provide a balance of dextrose & IVFE Cyclic PN infusion</p>
3. Maximize enteral intake	<p>Encourage oral diet Tube feeding, even at slow rate</p>
4. Prevent/treat bacterial overgrowth	<p>Enteral antibiotics, such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazole • Gentamicin • Neomycin • Doxycycline • Ciprofloxacin <p>In CIPO patients, consider agents to enhance motility:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramide • Erythromycin • Tegaserod • Octreotide^a
5. Pharmacotherapy	<p>Aggressive treatment of infection Ursodeoxycholic acid (ursodiol) Treatment of pruritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cholestyramine • Rifampin • Phenobarbital
6. Intestinal transplantation	<p>Consider for patients with PN failure</p>

RESEARCH

Open Access



Effects of cyclic parenteral nutrition on parenteral-associated liver dysfunction parameters

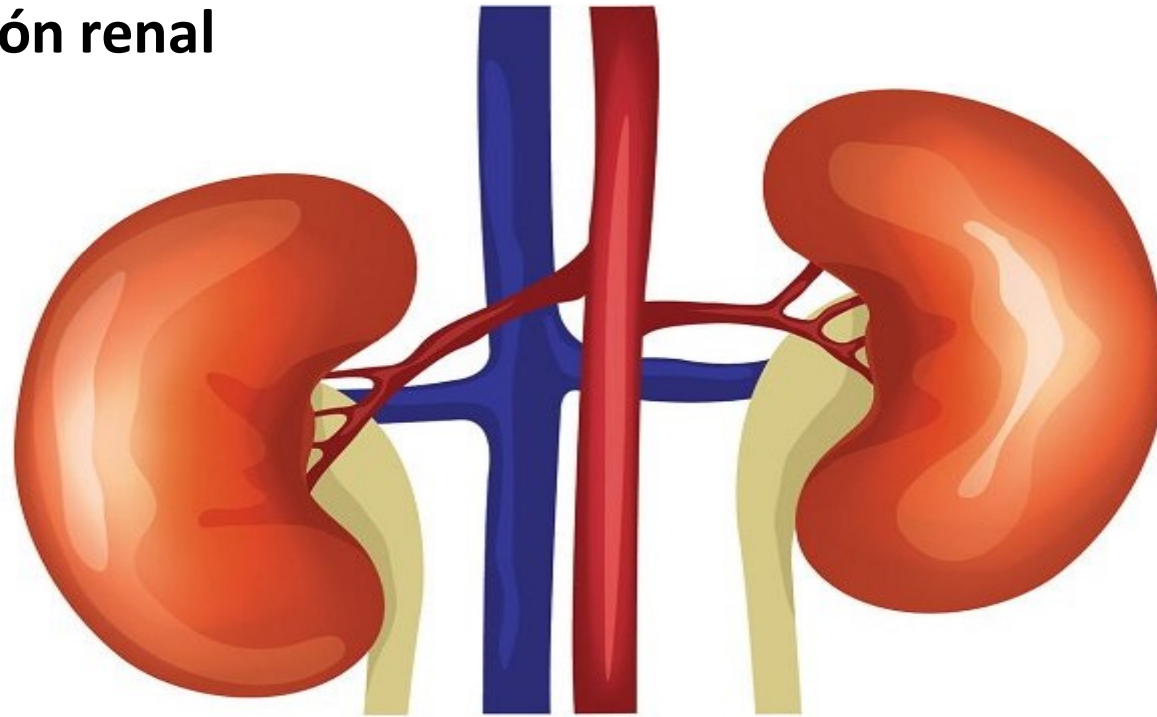
Jose J. Arenas Villafranca¹, Miriam Nieto Guindo¹, Elena Álvaro Sanz^{1,2*}, Manuela Moreno Santamaria¹, Marga Garrido Siles¹ and Jimena Abilés¹

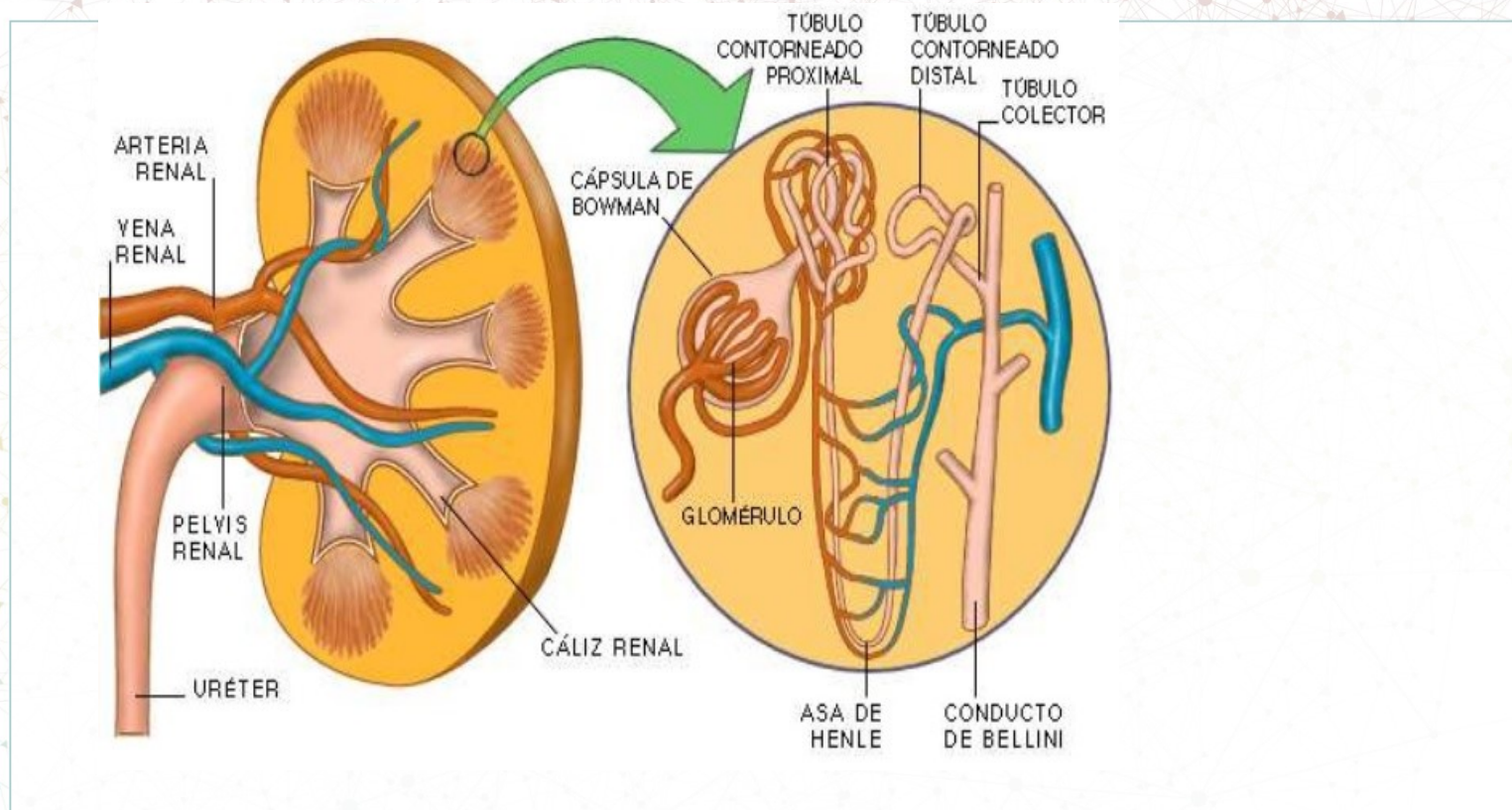
Table 2 Hepatic parameter values before and after the administration of cyclic parenteral nutrition ($n = 37$)

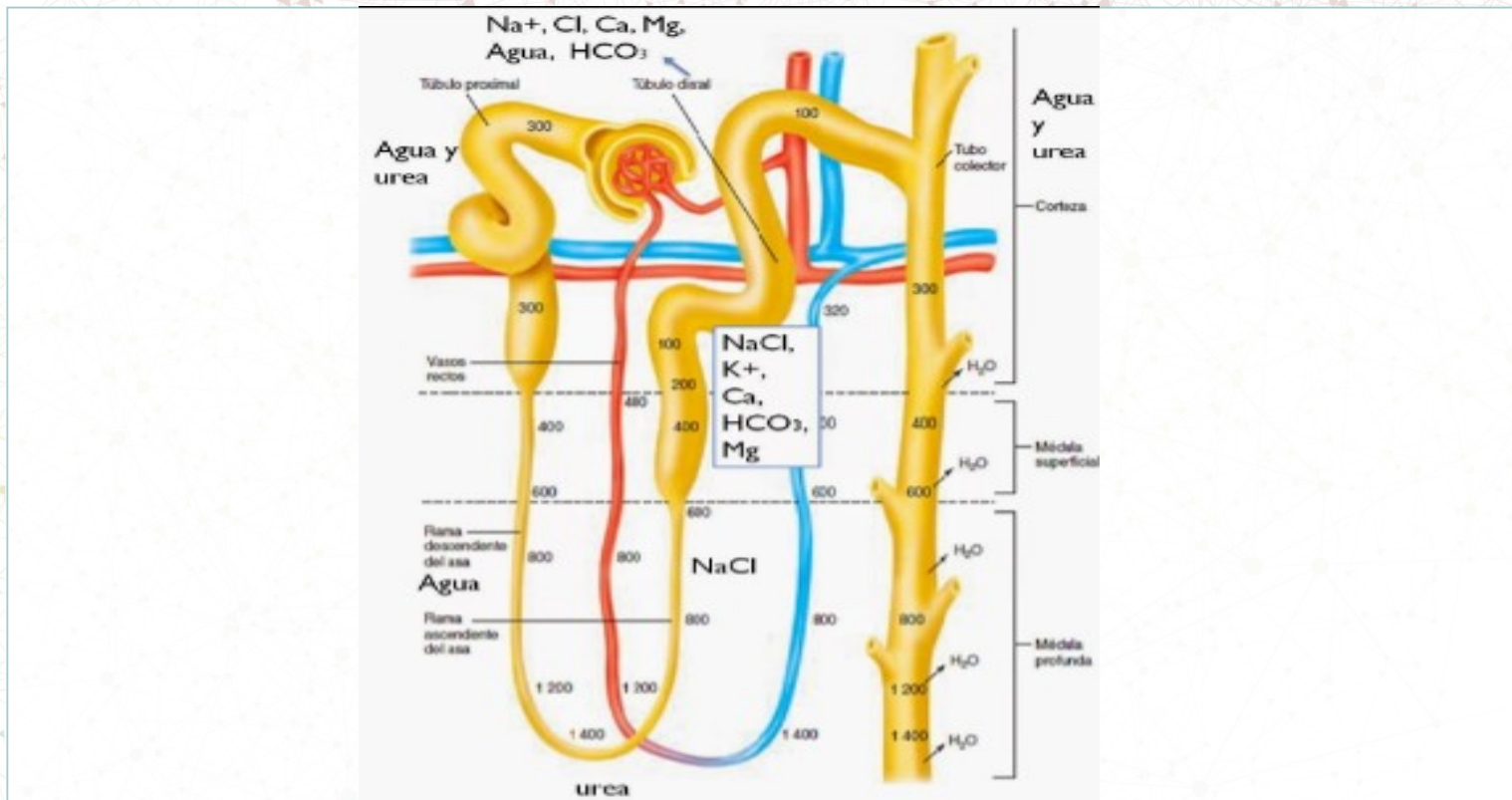
Hepatic parameter values at the start of cPN	Pre-cPN value	Post-cPN value	p
AST (U/L) (mean \pm SD)	78.2 \pm 89.1	34.8 \pm 17.3	0.004
ALT (U/L) (mean \pm SD)	132.5 \pm 245.4	55.0 \pm 36.2	0.058
GGT (U/L) (mean \pm SD)	539.5 \pm 372.9	414.2 \pm 321.5	0.040
Alkaline phosphatase (U/L) (mean \pm SD)	238.3 \pm 156.8	239.6 \pm 199.9	0.968
Total Bilirubin >1.2mg/dL (mg/dl) ($n = 5$) (Median (IQR))	1.5 (1.2–6.2)	0.8 (0.2–3.1)	0.047

cPN cyclic parenteral nutrition, IQR InterQuartile rank

Función renal







Pruebas de función renal

- Urea plasmática
- Creatinina plasmática
- Tasa de filtración glomerular
- Aclaramiento de creatinina
- Excreción fraccional de sodio





Estimación tasa de filtración glomerular

- Sustancia que solo sea excretada por vía renal
- Sea filtrada libremente en el glomérulo
- No secreción ni reabsorción tubular
- **Urea, Creatinina**

UREA PLASMÁTICA

BUN: Blood Urea Nitrogen: 8 – 20 mg/dL

Urea Plasmática: 10 – 40 mg/dL



Origen de elevada concentración de urea

Prerrenal

- Disminuida perfusión
Deshidratación, hemorragia, shock
- Catabolismo proteico
Quemados, fiebre, corticoides, ingesta elevada de proteínas

Intrarrenal

- IRA. Medicamentos, hipertensión, necrosis tubular, glomerulonefritis
- IRC. Pielonefritis, enfermedad tubular, enfermedades del colágeno

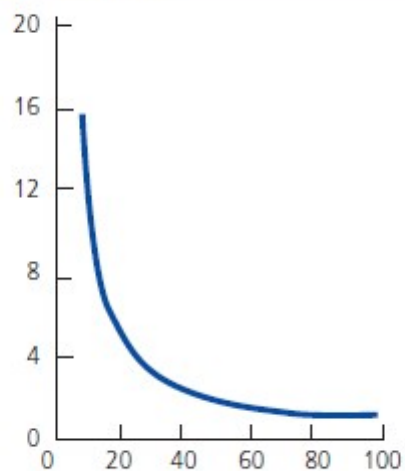
Postrenal

- Obstrucción uretral



Incremento concentración plasmática de creatinina

Creatinina en plasma (mg %).



Clcr: 120 ml/min
Semivida Cr = 3,5 h

95% de steady-state

- 1 día, si Clcr = 60 ml/h
- 2 días, si Clcr = 30 ml/h
- 4 días, si Clcr = 15 ml/h





Origen de elevada concentración de creatinina

- **Hemoconcentración**
Deshidratación
- **Reducción excreción**
Disfunción renal
Obstrucción tracto urinario
- **Incrementada producción**
Catabolismo, ejercicio excesivo,
hipertiroidismo, miastenia gravis,
distrofia muscular



Incremento relación Urea/creatinina

- **Urea elevada / creatinina normal**
 - Deshidratación
 - Hemorragia digestiva
 - Fallo cardiaco
 - Dieta alta en proteínas
 - Estados catabólicos

- **Urea normal / creatinina disminuida**
 - Disminución masa muscular

- **Urea elevadísima / creatinina normal**
 - IRA: hipovolemia por hipoperfusión, shock, hipotensión grave

Aclaramiento de creatinina

$$\text{Clcr} = \text{Cr orina} \times \text{Volumen orina } 24 \text{ horas (mL/min)} / \text{Cr plasma}$$

Dependencia de la edad

$$\text{HOMBRES: Clcr} = 133 - (0,64 \times \text{edad})$$

$$\text{MUJERES: Clcr} = 0,93 (133 - (0,64 \times \text{edad}))$$



Clasificación IR según TFG

Grado	Modificación	TFG mL/min/1,73 m ²
G1	Normal	> 90
G2	Descenso ligero	80 - 89
G3a	Descenso ligero - moderado	45 - 59
G3b	Descenso moderado - severo	30 - 44
G4	Descenso severo	15 - 29
G5	Fallo renal	< 15

KDIGO 2012



Excreción fraccional de sodio en oliguria

También **excreción de sodio fraccionada** ó FENa es la cantidad de sodio que excretado en orina orina comparada con la cantidad filtrada

$$\text{EF Na: } \left(\frac{[\text{Na orina} \times \text{creatinina plasma}]}{[\text{Na plasma} \times \text{creatinina orina}]} \right) \times 100$$

- EF Na < 1 %, causa prerrenal
- EF Na > 1 %, causa intrarrenal. Excepción medios de contraste



Pruebas función renal. Proteinuria

Presencia en orina de proteína > 150 mg / día

- Permeabilidad excesiva de la membrana del glomérulo
- Síndrome nefrótico
- Cantidades elevadas de proteína llegan a la orina
Globulinas: mieloma múltiple
Proteínas ligeramente elevadas: alteraciones túbulo renal





Comportamiento de las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD-4 en distintas poblaciones

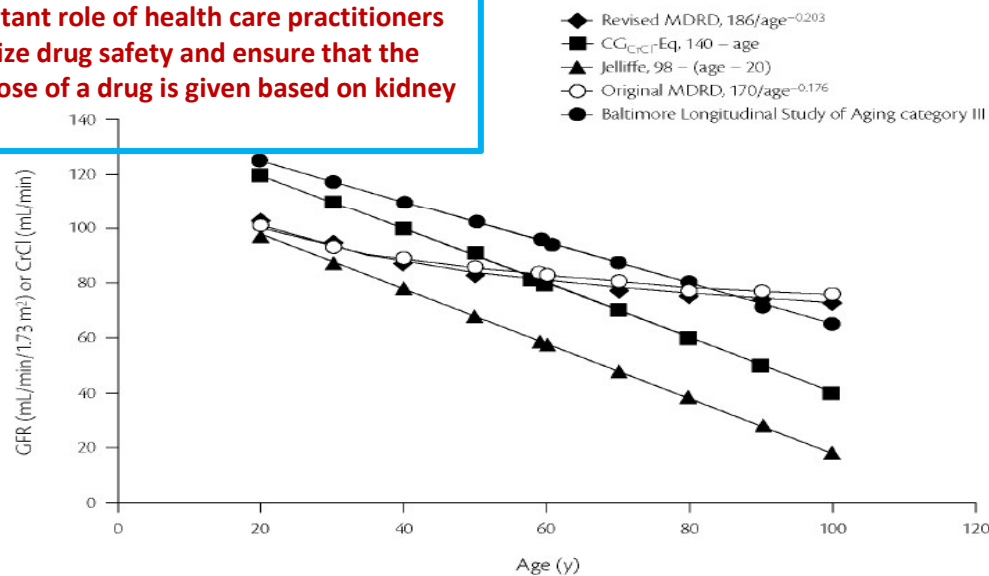
		Crokcroft-Gault	MDRD
FG: 15-60 ml/min/1,73 m ²	Validez	+	++
FG: 60-90 ml/min/1,73 m ²	Infraestima	+	++
Nefropatía diabética incipiente	Infraestima	++	+
Ancianos (>70 años)	Infraestima	+	/
Obesos	Sobrestima	+	++
FG menor de 15 ml/min/1,73 m ²	Sobrestima	+	++
Jóvenes	Sobrestima	+	/
Trasplante	Validez	/	+

Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review

Years	Authors	GFR equations (ml/min/1.73 m ²)
1971	Jelliffe	$GFR = 98 - [0.8 \times (age - 20)/serum\ creat. \times (body\ mass/1.73) \times [0.9\ if\ a\ woman]$
1974	Kampmann	$GFR = urine\ creatinine\ (mg/kg/min) \times weight\ (kg) \times 100/serum\ creatinine\ (mg/100\ ml)$
1976	Rowe	$GFR = 133 - 0.64 \times age$
1976	Cockcroft	$GFR = (140 - age) \times weight\ (\times 0.85\ if\ a\ woman)/(serum\ creat \times 72)$
1987	Keller	$GFR = 130 - age$
1993	Walser	$GFR = 7.57 \times (Serum\ Cre\ mmol/L)^{-1} - 0.103 \times age + 0.096 \times weight^{-6.66}$
1995	Nankivell	$GFR = 6.7/Serum\ Cre\ (mmol/L) + 0.25 \times weight - 0.5 \times urea - 0.01 \times height^2 + 35$ (25 if a woman)
1997	Baracskey	$GFR = 1/2 [100/Serum\ Cre] + 88 - age$
1999	MDRD	$GFR = 170 \times [Serum\ Cre]^{-0.999} \times [age]^{-0.175} \times [0.762\ if\ a\ woman] \times$ $[1180\ if\ an\ african\ american] \times [BUN]^{-0.170} \times [Alb]^{+0.318}$
2007	MDRD-6	$GFR = 170 \times (creatinine/88.4)^{-0.999} \times (age)^{-0.176} \times (urea \times 2.8)^{-0.170} \times$ $(albumin/10)^{0.318} \times (0.762\ if\ a\ woman) \times (1180\ if\ African\ American)$
2007	Lund-Malmö	$eX - 0.00705 \times age + 0.0110 \times LBM$ X: $4.93 - 0.0108 \times serum\ creat$ (if serum creat < 150 μmol/L) X: $7.78 - 0.0005 \times serum\ creat - 0.902 \times \ln(serum\ creat)$ (if serum creat ≥ 150 μmol/L)
2009	CKD-EPI	$GFR = 141 \times \min(Scr/k, 1)^\alpha \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{edad} \times 1.018$ [if a woman] where Scr is serum creatinine, k is 0.7 for women and 0.9 for men, α = 0.329 for women and -0.411 for men
2010	DAF	$GFR = 80/serum\ creat.$ (70 if a woman)
2011	Gregori-Macías	$GFR = 480.7902/serum\ creatinine^{0.513288} \times 1.008072^{age} \times weight^{0.298963}$
2012	BIS1	$GFR = 3736 \times creatinine^{-0.87} \times age^{-0.95} \times 0.82$ (if female)

Función renal con diferentes ecuaciones

An important role of health care practitioners is maximize drug safety and ensure that the correct dose of a drug is given based on kidney function



William J et al. The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy. 2008



Drugs Aging (2015) 32:887–890
DOI 10.1007/s40266-015-0324-3

LEADING ARTICLE

Best Practices for Drug Prescribing in Older Adults: A Call for Action

Alessandra Marengoni^{1,2} · Alessandro Nobili³ · Graziano Onder^{2,4}

Key Points

Older persons who are affected by multimorbidity and are prescribed polypharmacy are at high risk of over-prescription, inappropriate use of medications and drug-related problems.

“It is what we think we know already that often prevents us from learning “

Claude Bernard



Drugs Aging (2016) 33:889–899
DOI 10.1007/s40266-016-0408-8



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Inappropriate Prescription and Renal Function Among Older Patients with Cognitive Impairment

Key Points

Prescriptions classed as inappropriate on the basis of impaired renal function is prevalent among older people with cognitive impairment and dementia.

Impaired renal function is common among older people with cognitive impairment and dementia.

Continuous estimation of renal function is important in this group.



Drugs Aging (2014) 31:911–916
DOI 10.1007/s40266-014-0221-1

SHORT COMMUNICATION

Lithium Dosing and Serum Concentrations Across the Age Spectrum: From Early Adulthood to the Tenth Decade of Life

Key Points

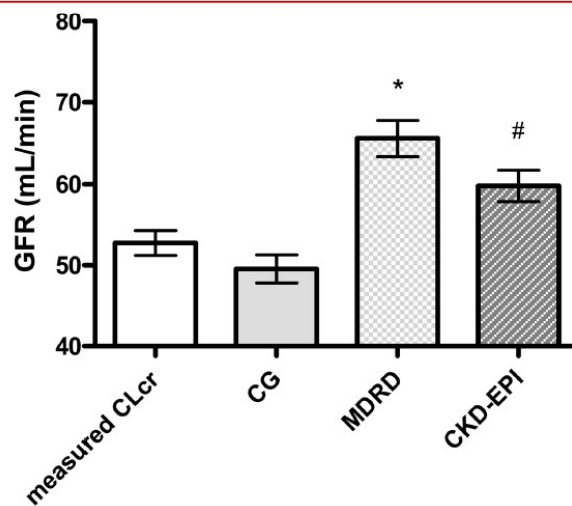
The daily dose of lithium required to achieve a given serum concentration may decrease up to threefold over the lifespan, particularly between the ages of 40 and 95 years.

This change appears to be largely explained by the declining estimated glomerular filtration rate observed in aging lithium users.



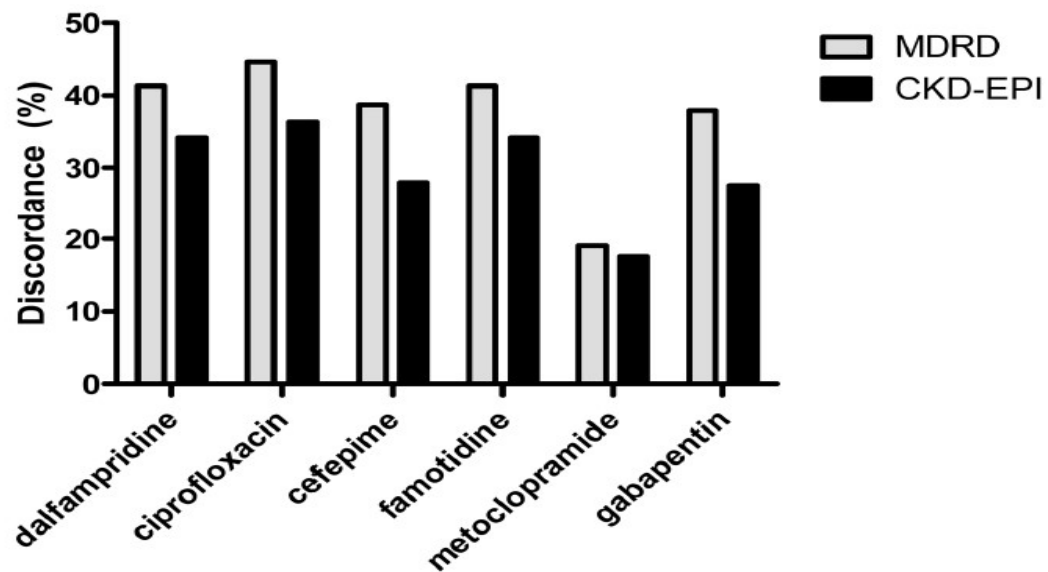
Pharmacotherapy. 2013 September ; 33(9): 912–921. doi:10.1002/phar.1282.

Glomerular Filtration Rate Equations Overestimate Creatinine Clearance in Older Individuals Enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging (BLSA): Impact on Renal Drug Dosing





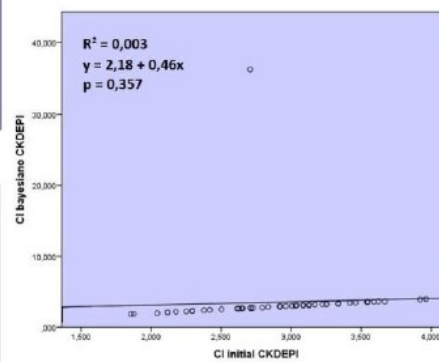
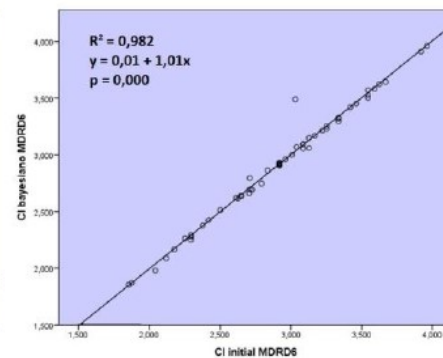
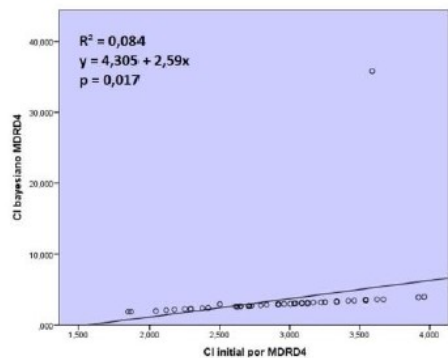
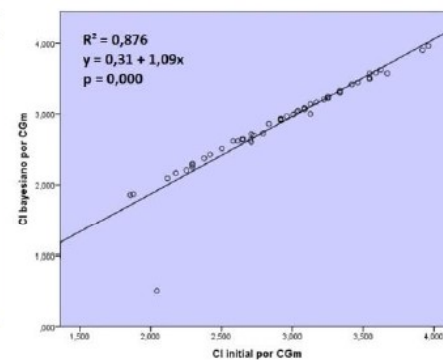
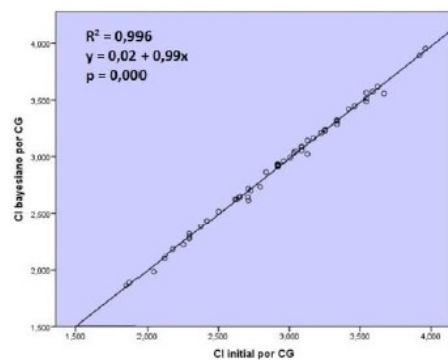
Dosificación discordante en función Clcr




Pharmacotherapy. 2013 September ; 33(9): 912–921.



Aclaramiento de amicacina estimado vs obtenido



Fórmula HUGÉ



$HUGE = 2.51 - (0.26 \times \text{hematocrito}) + (0.12 \times \text{urea}) + 1.38 \text{ (si varón)}$
Alvarez-Gregori JA et al. 2011

La fórmula HUGÉ, particularmente útil en mayores de 70 años, permite discriminar la presencia o ausencia de insuficiencia renal crónica según parámetros de fácil obtención clínica, en lugar de la aproximación del filtrado glomerular estimado.



Drugs Aging (2016) 33:277–284
DOI 10.1007/s40266-016-0346-5

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

A New Method for Individualized Digoxin Dosing in Elderly Patients

Ana Martín-Suárez^{1,5} · David García González² · Juan F. Macías Núñez^{3,5} ·
Ramón Ardanuy Albajar⁴ · M. Victoria Calvo Hernández^{1,2,5}

Key Points

HUGE value is a tool to differentiate the presence or absence of chronic kidney disease according to parameters, such as hematocrit, urea and gender that can be obtained easily in clinical settings.

The HUGE-DIG equation obtained in our laboratory allows us to estimate the digoxin dose needed to achieve the serum digoxin concentration currently considered therapeutic in patients aged over 70 years.

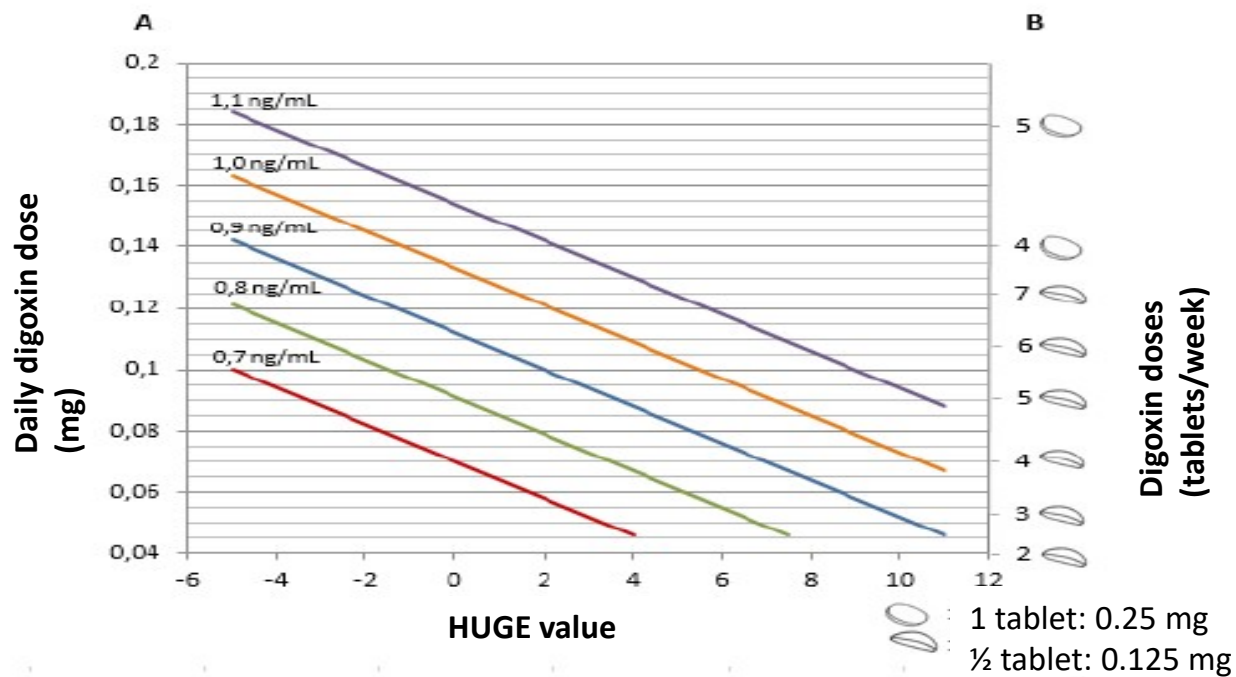
Our results support the need to perform digoxin dosing in elderly people bearing in mind the changes in renal physiology secondary to ageing and not merely the estimated value of glomerular filtration rate.

$$SDC_{\min}^{ss} \left(\frac{\text{ng}}{\text{mL}} \right) = 0.369 + (0.029 \times \text{HUGE}) + (4.731 \times D(\text{mg/day}))$$

HUGE – DIG equation



Nomograma dosificación digoxina ecuación HUGE-DIG





ECUACIÓN HUGÉ-VAN

$$\text{Dosis (mg)} = \frac{3919.17 \times \text{CSV}_{ss_{\min}} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) \times \text{Peso (Kg)}}{1.42^{\text{Cr (mg/dL)}} \times \text{IMC}^{0.91} \times 1.05^{\text{HUGÉ}} \times \text{Edad}^{1.12} (\text{años}) \times 1.31^{\frac{\text{N}^{\circ} \text{Admin}}{\text{día}}} *$$

CSV_{ss_{min}}: concentración mínima sérica de vancomicina en estado de equilibrio; *Cr*: creatinina sérica;
IMC=Peso(Kg)/Talla(m²); *Admin/día*: número de administraciones al día



Valor HUGÉ	Administraciones/día
≥ 7.34	1
< 7.34	2



Muchas gracias

“It is what we think we know already that often prevents us from learning “

Claude Bernard

