

Evaluación de las fórmulas predictivas de la función renal en una población pediátrica urolitiásica cubana

Evaluation of predictive formulas of renal function in a Cuban pediatric urolithic population

Raymed Antonio Bacallao Méndez
Adriana Pamela Cabrera Eugenio
Reynaldo Mañalich Comas
Francisco Gutiérrez García

Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: El conocimiento de la fiabilidad de las fórmulas predictivas de la función renal empleadas en la población pediátrica resulta esencial para su uso.

Objetivos: Evaluar la fiabilidad de las fórmulas predictivas existentes en la estimación de la función renal en población pediátrica litiásica cubana.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal. Se estudiaron 3119 pacientes pediátricos que se realizaron estudio metabólico renal en el Instituto de Nefrología, entre el 2001 y el 2014. La información fue procesada de forma automatizada (SPSS 18.0). En la evaluación de la fiabilidad se calculó media y desviación estándar de las diferencias entre formulas predictivas y aclaramiento de creatinina, y el coeficiente de correlación intraclase.

Resultados: Para las fórmulas de Schwartz 1976, Ghazali-Barratt, Schwartz IDMS y de Counahan, las diferencias promedio fueron mayores en adolescentes (-23,7; -9,9; 18,9 y 13,8 ml/min/1,73m² SC). Para ninguna fórmula los coeficientes de correlación intraclase alcanzaron el valor de 0,71. No hubo diferencias estadísticas significativas en la fiabilidad de las ecuaciones atendiendo al grado de función renal de los sujetos, su sexo o la presencia de obesidad.

Conclusiones: La fiabilidad de las fórmulas predictivas pediátricas en la estimación del aclaramiento de creatinina es media, y para algunas de ellas es algo mejor en adolescentes que en niños.

Palabras clave: tasa de filtración glomerular; urolitiasis; creatinina; insuficiencia renal; índice de masa corporal; obesidad.

ABSTRACT

Introduction: Knowing the reliability of renal function predictive equations used in pediatric population is essential.

Objectives: To evaluate the reliability of renal function predictive equations in a Cuban pediatric population with urolithiasis.

Method: A transversal descriptive study was developed in 3119 Cuban pediatric patients with urolithiasis whose renal metabolic studies were performed in Institute of Nephrology from 2001 to 2014. The information was processed with S.P.S.S., version 18.0. In the evaluation of reliability were calculated the means and standard deviations of differences between the results of predictive equations and creatinine clearance and intraclass confidence coefficients (ICC).

Results: To the equations of Schwartz 1976, Ghazali-Barratt, Schwartz IDMS and Counahan, the average differences were bigger in teenagers (-23,7; -9,9; 18,9 and 13,8 ml/min/1,73m² BS). To none of equations the ICC value of 0.71 was reached. There were not statistically significant differences in reliability of equations according to the level of renal function, sex or presence of obesity.

Conclusions: The reliability of pediatric renal function predictive equations in the estimation of creatinine clearance is not high, and to some of them is better in teenagers than children.

Key words: Glomerular Filtration Rate, Urolithiasis, Creatinine, Renal Insufficiency, Body Mass Index, Obesity.

INTRODUCCIÓN

La tasa de filtración glomerular [TFG] (sumatoria de las tasas de filtración plasmática de todas las nefronas funcionales) es considerada el mejor índice de la función renal global pues su reducción antecede al inicio de los síntomas dependientes de la disfunción renal, y el deterioro de la TFG se correlaciona con la severidad de las anomalías estructurales de los riñones. Sin embargo, no es un marcador idóneo de la función renal, debido a que no hay una correlación exacta entre la pérdida de la masa renal y la disminución de la TFG.¹

La TFG se modifica de forma fisiológica en las edades pediátricas, así en recién nacidos sus valores se sitúan alrededor de 20 ml/min/1,73 m², y aumentan hasta alcanzar las cifras de los adultos jóvenes (120 ml/min/1.73 m²) hacia los dos años de edad.²

El aclaramiento renal, el cual se expresa en ml/min o l/día, es un concepto teórico que se define como el volumen de plasma del cual una sustancia es eliminada por el riñón en un período de tiempo determinado.¹ Hay ciertas sustancias tanto exógenas como endógenas cuyo aclaramiento renal resulta útil para medir la TFG pues su generación es estable o se puede mantener estable con su administración, solo se eliminan por el riñón y no experimentan modificaciones a nivel tubular.³ Dentro de las sustancias exógenas destacan la inulina y radiofármacos como el ¹²⁵I-iotalamato y el ⁵¹Cr-ácido etilendiaminotetraacético (⁵¹Cr-EDTA).¹ La sustancia endógena más utilizada para este fin es la creatinina, aunque esta experimenta cierta secreción tubular que hace que su aclaramiento sobreestime la TFG, sobre todo cuando existe

deterioro funcional manifiesto.^{1,3} Debido a que el estudio del aclaramiento de sustancias exógenas resulta caro y laborioso, y el aclaramiento de creatinina precisa de una recolección de muestra de orina de 24 horas, que resulta muy engorrosa y trae aparejada errores de recolección, se han desarrollado múltiples ecuaciones que permiten predecir la función renal a partir de las concentraciones plasmáticas de creatinina y diferentes variables demográficas y antropométricas que se conoce influyen en la generación de creatinina.³

Dado que la generación de creatinina está influida por las características étnicas y genéticas de los sujetos se ha recomendado que las ecuaciones sean adaptadas de modo local, aunque estas correcciones no se han realizado de forma habitual.⁴ Además se conoce que hay ciertas características de los sujetos como el sexo, el grado de función renal y la presencia de obesidad que influyen en la exactitud de las fórmulas predictivas.^{1,3} Este último elemento cobra notoriedad en estos días, debido al incremento experimentado en la prevalencia de obesidad en la población pediátrica a nivel global.⁵

En Cuba no se dispone de trabajos previos que hayan explorado la fiabilidad de las fórmulas predictivas de función renal empleadas en la población pediátrica cubana, cuya estructura étnica difiere de forma notoria de las poblaciones en que se han derivado las ecuaciones. Así, el propósito del presente estudio consiste en evaluar la fiabilidad de las fórmulas predictivas de la función renal en niños y adolescentes cubanos litiasicos (incluida la población obesa).

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo, de corte trasversal. Se trata de un estudio de fiabilidad en el que fue evaluada la concordancia entre métodos de medición. Fueron estudiados todos los pacientes pediátricos con edades desde 2 hasta 19 años (3417), que se realizaron estudio metabólico renal en el Departamento de Fisiopatología Renal del Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López", en el período comprendido entre el mes de enero de 2001 y marzo de 2014. Se excluyeron de la investigación aquellos que cumplieron con alguno de los siguientes criterios de exclusión: Embarazo; adolescentes durante el periodo menstrual; talla por debajo del 3 percentil o por encima del 97 percentil según las tablas cubanas de talla para la edad;⁶ miembro(s) o parte de un miembro amputado; distrofia muscular; para- o cuadriplejía; cromosomopatías: síndrome de Down, síndrome de Prader-Willis o síndrome de Turner; ictericia; comorbilidades asociadas: cáncer, enfermedades infecciosas crónicas (lepra, tuberculosis), trastornos tiroideos, otras enfermedades consuntivas; índice de masa corporal (IMC) para la edad según sexo o peso para la talla según sexo, por debajo del percentil 3 de las tablas cubanas correspondientes;^{6,7} vegetarianos; fisiculturistas y atletas entrenados; individuos con antecedentes de ingestión de suplementos de creatina; sujetos con edemas; sujetos con estados febriles; extranjeros; y mala recolección de la muestra de orina (cuando la excreción de creatinina urinaria de 24 horas se encontraba una desviación estándar por encima o por debajo del valor predicho para la talla y edad según el nomograma de Viteri et al.);⁸ en los casos de Enfermedad Renal Crónica (ERC) conocida no se consideraron estas cifras.

Los datos necesarios para la realización de este estudio fueron obtenidos del Modelo de Estudio Metabólico Renal. Se registraron las variables: edad, sexo, peso, talla, creatinina plasmática, y aclaramiento de creatinina. Fue calculado el IMC según la fórmula de Quetelet ($IMC = \text{peso en kg} / (\text{talla en m})^2$) y la superficie corporal con ayuda del nomograma de Dubois-Dubois.⁹

Todos los pacientes recibieron instrucciones de forma oral y escrita que garantizaran la adecuada recolección de la orina de 24 horas. También se les orientó asistir en ayunas y durante la recolección de orina ingerir su dieta habitual (*ad libitum*). El día del estudio a cada paciente se le realizó una entrevista y un examen físico, para asegurar que no cumplieran con ningún criterio de exclusión; a los sujetos que fueron incluidos se les hizo una extracción de sangre de 15 ml y se les recogió la orina de 24 horas.

Se consideraron obesos aquellos sujetos cuyo IMC para la edad según sexo se encontró por encima del 97 percentil, o el peso para la talla según sexo superó el 97 percentil de las tablas cubanas correspondientes.^{7,10}

Determinaciones

Se realizaron las determinaciones de creatinina en orina y sangre y se cuantificó el volumen minuto (volumen urinario / 1440 (número de minutos de 24 horas)) de la muestra de orina.

Todas las determinaciones de creatinina fueron hechas por el método cinético de Jaffé (picrato alcalino). Las mensuraciones se hicieron en un espectrofotómetro Jenway[®] calibrado y certificado. La excreción de creatinina de 24 horas se calculó al multiplicar la concentración de creatinina en la muestra por el volumen urinario, y se expresó en mg en 24 horas. Para realizar el cálculo del aclaramiento de creatinina (medida de la función renal) se utilizó la ecuación:

$$AcCr = OCr \times V_{min}/PCr$$

Donde: AcCr = Aclaramiento de Creatinina (ml/min), OCr = Concentración de creatinina en orina, V_{min} = Volumen minuto o flujo urinario y PCr = Concentración plasmática de creatinina.

El resultado se corrigió para 1.73 m² de superficie corporal (SC) según la fórmula de Dubois-Dubois.⁹

La excreción de creatinina para el peso y la excreción de creatinina para la talla se calcularon al dividir la excreción urinaria de creatinina de 24 horas por el peso en kilogramos y por la talla en metros de los sujetos, y se expresaron en mg/Kg y mg/m, de forma respectiva.

Estimaciones

Las estimaciones de la función renal se hicieron mediante las fórmulas predictivas. En el caso de aquellas ecuaciones cuyo resultado no viene expresado en ml/min/1,73 m²SC, se hizo la corrección para 1,73 m²SC utilizando la fórmula de Dubois-Dubois.⁹ Las fórmulas predictivas utilizadas se detallan a continuación:

Fórmula	Unidad	Epónimo
$TFG = 0.43 \times \text{talla (cm)} / PCr \text{ (mg/dl)}$	ml/min/1,73m ² SC	Counahan 1976 ¹¹
$AcCr = 0.12 \times [15.4 + (0.46 \times \text{edad})] / PCr \text{ (mg/dl)} \times \text{Superficie Corporal}$	ml/min/1,73m ² SC	Ghazali-Barratt 1974 ¹²
$TFG = K \times \text{Talla (cm)} / PCr \text{ (mg/dl)}$ El valor de la constante K varía con la edad del niño	ml/min/1,73m ² SC	Schwartz et al. 1976 ¹³
$TFG = K \times \text{Talla (cm)} / PCr \text{ (mg/dl)}$ K= 0,419 en varones >13 años K= 0,373 en caso contrario	ml/min/1,73m ² SC	Schwartz-Lyon 2012 ¹⁴
$TFG = K \times \text{Talla (cm)} / PCr \text{ (mg/dl)}$ K= 0,413	ml/min/1,73m ² SC	Schwartz IDMS 2009 ¹⁵
$TFG = 107,3 / (PCr / Q)$ Q = 0,0270 x Edad + 0,2329	ml/min/1,73m ² SC	Ecuación Simple independiente de la Talla. Pottel 2012 ¹⁶
$TFG = K \times \text{Talla} / Pcr$ K = 0,0414 x Edad (años) + 0,3018	ml/min/1,73m ² SC	Ecuación FM Pottel 2010 ¹⁷
$TFG = 107,3 / (PCr / Q)$ Q= 0,21 + 0,057 x Edad (años) - 0,0075 x Edad ² + 0,00064 x Edad ³ - 0,000016 x Edad ⁴ Para niños Q= 0,23 + 0,034 x Edad (años) - 0,0018 x Edad ² + 0,00017 x Edad ³ - 0,000051 x Edad ⁴ Para niñas	ml/min/1,73m ² SC	Q Edad Extensión de la ecuación simple independiente de la talla. Pottel 2012 ¹⁶
$TFG = 107,3 / (PCr / Q)$ Q = 3,94 - 13,4 x Talla (cm) + 17,6 x Talla ² - 9,84 x Talla ³ + 2,04 x Talla ⁴ Para niños y niñas	ml/min/1,73m ² SC	Q Talla Ecuación dependiente de la talla. Hoste 2014 ¹⁸

Estadística

Se utilizó la técnica estadística de análisis de distribución de frecuencias. Para cada una de las categorías de las variables estudiadas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). En el caso de las variables cuantitativas fueron calculadas la media y la desviación estándar.

Para el análisis de la fiabilidad de las fórmulas predictivas se calcularon las medias de las diferencias entre estas y el aclaramiento de creatinina y se valoraron dichos promedios y sus desviaciones estándar. Además, se calculó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y su intervalo de confianza al 95 % de confiabilidad. Se consideró la existencia de una buena concordancia entre aclaramiento y resultado de las fórmulas en el caso que dicho coeficiente alcanzara valores superiores a 0,70.

RESULTADOS

Fueron estudiados un total de 3119 pacientes, de ellos, 1844 del sexo masculino y 1275 del femenino. El grupo de edades de mayor frecuencia fue el de 10 a 13 años (31,8 %), y luego le siguieron los grupos de cinco a nueve años (23,9 %) y de 14 a 16 años (22,7 %).

Las variables antropométricas, la excreción y el aclaramiento de creatinina de los sujetos, pueden ser observados en la [tabla 1](#). La creatinina plasmática media fue algo inferior en las hembras (0,7 vs. 0,8 mg/dl), en tanto el aclaramiento medio de creatinina fue superior entre los varones (104,2 vs. 99,6 ml/min/1,73m²). En sentido general, como era de esperarse, todos los valores se incrementaron con la edad, excepto el de la excreción media de creatinina por kg de peso, que aumentó desde 18,8 mg/kg en las niñas de dos a cuatro años de edad hasta 19,5 mg/kg en las de 10 a 13 años, y luego disminuyó a 18,9 mg/kg en las de 17 a 19 años de edad.

Tabla 1. Media y desviación estándar de las variables cuantitativas estudiadas según sexo

Característica	2-4 años (n= 180)		5-9 años (n= 745)		10-13 años (n= 992)		14-16 años (n= 707)		17-19 años (n= 495)		Total (n= 3119)	
	Masc. n=90	Fem. n=90	Masc. n=428	Fem. n=317	Masc. n=598	Fem. n=394	Masc. n=435	Fem. n=272	Masc. n=293	Fem. n=202	Masc. n=1844	Fem. n=1275
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Peso (kg)	14,0 (6,4)	14,2 (5,1)	26,6 (8,6)	25,5 (8,4)	42,2 (11,8)	40,0 (12,0)	57,4 (12,2)	48,8 (11,3)	63,4 (10,2)	53,1 (11,2)	44,1 (18,3)	38,5 (15,9)
Talla (cm)	94,2 (15,6)	95,3 (14,8)	126,1 (12,2)	123,2 (12,4)	149,0 (11,1)	146,6 (11,9)	166,6 (9,0)	155,3 (10,4)	169,6 (7,2)	158,2 (7,9)	148,4 (22,8)	140,9 (21,4)
IMC (kg/m ²)	15,3 (3,6)	15,4 (2,6)	16,4 (3,1)	16,4 (3,5)	18,7 (3,6)	18,3 (3,8)	20,5 (3,5)	20,1 (3,6)	22,0 (3,0)	21,1 (3,9)	19,0 (3,9)	18,4 (4,1)
SC (m ²)	0,6 (0,2)	0,6 (0,2)	1,0 (0,2)	0,9 (0,2)	1,3 (0,2)	1,3 (0,2)	1,6 (0,2)	1,4 (0,2)	1,7 (0,2)	1,5 (0,2)	1,3 (0,4)	1,2 (0,3)
Exc. Cr/Peso (mg/kg)	19,3 (5,4)	18,8 (6,4)	20,3 (5,2)	19,0 (5,1)	20,3 (4,0)	19,5 (4,8)	21,5 (4,4)	18,4 (4,1)	22,4 (4,0)	18,9 (4,2)	20,9 (4,6)	19,0 (4,8)
Exc. Cr/Talla (mg/m)	275,1 (100,0)	274,7 (105,9)	415,4 (118,3)	381,4 (120,8)	560,2 (140,9)	514,7 (135,2)	731,3 (175,9)	568,0 (137,1)	832,0 (169,9)	625,1 (152,4)	596,2 (219,6)	493,5 (168,1)
Cr (mg/dl)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,7 (0,1)	0,7 (0,1)	0,8 (0,1)	0,7 (0,1)	1,0 (0,1)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,7 (0,1)
AclCr (ml/min/1,73 m ² SC)	99,2 (24,4)	98,2 (28,7)	102,3 (21,4)	98,2 (22,4)	105,7 (19,3)	102,4 (21,2)	105,1 (21,8)	98,4 (21,3)	104,0 (18,9)	98,5 (18,9)	104,2 (20,6)	99,6 (21,8)

Para las fórmulas de Schwartz 1976, Ghazali-Barratt, Schwartz IDMS y de Counahan, las diferencias entre las cifras de aclaramiento de creatinina medidas en el laboratorio y las estimadas fueron mayores en los adolescentes. En el resto de las ecuaciones el resultado fue contrario. En ninguna de las fórmulas, ni en niños ni en adolescentes, los coeficientes de correlación intraclase llegaron a alcanzar el valor de 0,71, sin embargo, resultaron ser mayores en el caso de los adolescentes. La comparación con el grupo de los niños, mostró que las diferencias no resultaron ser de significación estadística solo para las fórmulas de Schwartz-Lyon, de Ghazali-Barratt e Independiente de la talla. Se puede notar que en cada una de estas fórmulas los intervalos de confianza para el coeficiente de correlación intraclase, al ser comparados entre niños y adolescentes, tuvieron al menos un valor en común (tabla 2).

Tabla 2. Media, desviación estándar de las diferencias y coeficiente de correlación intraclase entre la función renal medida y la estimada por fórmulas predictivas, en niños y adolescentes

Fórmula	Niños (2-9 años; n= 925)				Adolescentes (10-19 años; n= 2194)			
	Media	DE	CCI	IC 95 % CCI	Media	DE	CCI	IC 95 % CCI
Counahan	13,6	23,9	0,38	0,30-0,46	13,8	20,3	0,51	0,47-0,55
Ghazali-Barratt	3,9	25,4	0,42	0,34-0,49	-9,9	23,8	0,50	0,46-0,54
Schwartz 1976	-8,6	25,7	0,41	0,32-0,48	-23,7	23,5	0,55	0,51-0,59
Schwartz-Lyon	26,4	23,2	0,36	0,28-0,44	22,1	20,0	0,48	0,44-0,52
Schwartz IDMS	18,5	23,6	0,38	0,29-0,45	18,9	20,0	0,51	0,46-0,55
Independiente de la talla	27,6	23,4	0,36	0,27-0,44	17,6	21,5	0,46	0,41-0,50
Ecuación FM	25,8	23,8	0,37	0,28-0,45	19,4	19,9	0,51	0,46-0,55
Ecuación Q (edad)	26,8	23,4	0,36	0,28-0,44	11,7	21,1	0,50	0,46-0,54
Ecuación Q (talla)	23,8	23,8	0,35	0,26-0,43	17,3	20,5	0,50	0,46-0,54

Al analizar las diferencias entre los valores de aclaramiento de creatinina medidos en el laboratorio y los estimados por fórmulas predictivas, según la función renal (tabla 3), resulta evidente que solo para las fórmulas de Schwartz 1976 y de Ghazali-Barratt, la media de las diferencias fue mayor en el grupo de pacientes con aclaramientos de creatinina menores de 90 ml/min/1,73m²SC. Para el resto de las fórmulas la media de las diferencias entre ellas y el aclaramiento medido, fue mayor en los pacientes con aclaramientos mayores o iguales que 90 ml/min/1,73m²SC. Los coeficientes de correlación intraclase resultaron ser iguales o muy similares para casi todas las ecuaciones (todos inferiores a 0,71); puede notarse que al comparar los intervalos de confianza para el coeficiente de correlación intraclase entre los dos grupos, se encontraron en las distintas fórmulas valores que eran comunes.

Los promedios de las diferencias entre los valores de aclaramiento de creatinina medidos en el laboratorio y los estimados por fórmulas predictivas, fueron mayores en los pacientes del sexo masculino para casi todas las fórmulas (tabla 4). Se puede apreciar que la mayor diferencia entre los sexos correspondió a la ecuación independiente de la talla. La ecuación de Ghazali-Barratt fue la única que tuvo un comportamiento diferente; para esta, el promedio de las diferencias fue mayor en las pacientes del sexo femenino. Los coeficientes de correlación intraclase fueron bajos (inferiores a 0.71) y las diferencias al ser comparados entre los dos grupos de pacientes, cuando existieron, resultaron ser pequeñas y siempre a favor de los pacientes del sexo masculino. Al contrastar los intervalos de confianza de los

coeficientes de correlación intraclase, no se encontraron diferencias de significación estadística para ninguna de las fórmulas.

Tabla 3. Media, desviación estándar de las diferencias y coeficiente de correlación intraclase entre la función renal medida y la estimada por fórmulas predictivas, según función renal

Fórmula	Aclaramiento Cr < 90 ml/min/1,73m ² SC (n= 877)				Aclaramiento Cr ≥ 90 ml/min/1,73m ² SC (n= 2242)			
	Media	DE	CCI	IC 95% CCI	Media	DE	CCI	IC 95% CCI
Counahan	-5,6	16,6	0,38	0,30-0,46	21,3	18,1	0,38	0,33-0,43
Ghazali-Barratt	-22,7	21,8	0,34	0,25-0,43	0,8	23,2	0,33	0,27-0,38
Schwartz 1976	-34,9	22,1	0,33	0,24-0,42	-13,1	23,5	0,36	0,30-0,41
Schwartz-Lyon	3,5	15,8	0,38	0,30-0,46	31,2	17,5	0,36	0,31-0,41
Schwartz IDMS	-0,8	16,0	0,38	0,30-0,46	26,5	17,7	0,38	0,32-0,43
Independiente de la talla	1,0	16,9	0,35	0,26-0,43	28,2	19,6	0,33	0,27-0,38
Ecuación FM	2,2	16,2	0,40	0,31-0,47	28,8	18,1	0,35	0,29-0,40
Ecuación Q (edad)	-2,4	17,7	0,34	0,25-0,42	23,5	20,4	0,33	0,28-0,39
Ecuación Q (talla)	0,2	17,0	0,35	0,26-0,43	26,7	18,5	0,35	0,30-0,40

Tabla 4. Media, desviación estándar de las diferencias y coeficiente de correlación intraclase entre la función renal medida y la estimada por fórmulas predictivas, según sexo

Fórmula	Masculino (n= 1844)				Femenino (n= 1275)			
	Media	DE	CCI	IC 95 % CCI	Media	DE	CCI	IC 95 % CCI
Counahan	17,0	20,5	0,50	0,44-0,54	9,1	22,0	0,49	0,43-0,55
Ghazali-Barratt	-1,9	22,6	0,53	0,49-0,57	-11,6	27,4	0,46	0,40-0,52
Schwartz 1976	-19,5	25,4	0,50	0,46-0,55	-18,9	24,8	0,50	0,44-0,55
Schwartz-Lyon	26,4	19,8	0,49	0,44-0,53	19,0	22,1	0,45	0,39-0,51
Schwartz IDMS	21,9	20,2	0,49	0,44-0,53	14,2	21,7	0,49	0,43-0,54
Independiente de la talla	24,9	20,2	0,49	0,44-0,53	14,2	24,2	0,44	0,38-0,50
Ecuación FM	24,3	20,2	0,50	0,45-0,54	17,0	22,2	0,48	0,41-0,53
Ecuación Q (edad)	18,2	21,7	0,48	0,43-0,53	13,2	24,1	0,45	0,38-0,50
Ecuación Q (talla)	21,0	21,1	0,48	0,43-0,53	16,7	22,3	0,46	0,39-0,51

Las medias de las diferencias entre los valores de aclaramiento de creatinina medidos en el laboratorio y los estimados, fueron mayores en el grupo de los pacientes obesos, para casi la totalidad de las fórmulas predictivas (tabla 5). La única fórmula que tuvo un promedio mayor en los pacientes no obesos fue la de Schwartz 1976. Los coeficientes de correlación intraclase tampoco llegaron a alcanzar el valor de 0,71 para ninguna de las fórmulas, ni en los obesos ni en los no obesos. Las diferencias numéricas mayores entre los coeficientes de correlación intraclase fueron encontradas para las fórmulas de Counahan, de Schwartz IDMS y en la ecuación FM. No obstante, ninguna de las diferencias comentadas resultó de significación estadística, pues los intervalos de confianza para el coeficiente de correlación intraclase al ser comparados entre obesos y no obesos presentaron al menos un valor en común.

Tabla 5. Media, desviación estándar de las diferencias y coeficiente de correlación intraclase entre la función renal medida y la estimada por fórmulas predictivas, según presencia de obesidad

Fórmula	Obesidad (n= 370)				No obesidad (n= 2749)			
	Media	DE	CCI	IC 95 % CCI	Media	DE	CCI	IC 95 % CCI
Counahan	14,8	23,1	0,34	0,19-0,46	13,6	21,2	0,50	0,46-0,53
Ghazali-Barratt	-22,3	26,3	0,41	0,28-0,52	-3,6	24,1	0,50	0,47-0,54
Schwartz 1976	-18,2	26,5	0,39	0,25-0,50	-19,4	25,0	0,53	0,49-0,56
Schwartz-Lyon	25,1	22,0	0,35	0,20-0,47	23,1	21,0	0,47	0,43-0,51
Schwartz IDMS	19,8	22,7	0,33	0,18-0,46	18,7	20,9	0,49	0,45-0,52
Independiente de la talla	24,7	22,1	0,39	0,25-0,50	20,0	22,5	0,45	0,40-0,49
Ecuación FM	22,3	22,6	0,34	0,20-0,47	21,2	21,1	0,49	0,45-0,52
Ecuación Q (edad)	20,0	22,6	0,42	0,28-0,52	15,7	22,9	0,47	0,43-0,50
Ecuación Q (talla)	19,4	22,8	0,36	0,21-0,48	19,2	21,5	0,48	0,44-0,52

DISCUSIÓN

Para analizar los resultados obtenidos resulta trascendente conocer las características de los sujetos participantes en la investigación. El predominio de los adolescentes masculinos entre los pacientes incluidos resultaba esperado tomando en consideración que la población estudiada estaba constituida por pacientes con urolitiasis. En las investigaciones epidemiológicas destinadas a la evaluación de la frecuencia de las litiasis urinarias en la población pediátrica, resulta evidente la mayor frecuencia de presentación en los adolescentes con respecto a los niños, sobre todo en los del sexo masculino.^{19,20}

Como era de esperar los indicadores antropométricos peso y talla se incrementaron con la edad de los sujetos, aunque de forma diferente en hembras respecto a los varones, tal como sucede de forma universal.^{21,22}

La existencia de una función renal bastante conservada en los pacientes estudiados es de particular interés en esta investigación, ya que se utilizó como regla de oro (*gold standard*) para la estimación de la función renal el aclaramiento de creatinina, el cual es más semejante a la TFG en la medida que la función renal sea mejor. Con el deterioro funcional renal se incrementa la secreción tubular de creatinina, y el aclaramiento de creatinina sobreestima en mayor medida la TFG.^{3,23}

Resultó notorio como la función renal se incrementó de modo paulatino durante la niñez y luego hizo una meseta en la adolescencia, aunque con valores superiores en los varones respecto a las hembras, en especial en la etapa pospuberal, de forma semejante a lo que se describe en la población sana.²⁴ Debe destacarse que, pese a que el aclaramiento de creatinina es mayor en los varones que en las hembras, la creatinina plasmática también es superior en los varones. Esto es consecuencia de las diferencias en la generación de creatinina entre los sexos que tiene lugar en la adolescencia, pues los varones experimentan una mayor ganancia de masa muscular en este periodo, mientras la ganancia de peso experimentada por las adolescentes tiene un mayor componente de masa grasa.²⁵

En el presente siglo se modifica un elemento con influencia notoria en la exactitud de las ecuaciones, el método utilizado para la mensuración de la creatinina plasmática. Así, se ha expandido la utilización de métodos enzimáticos, y en los últimos años se ha desarrollado la estandarización de los métodos de medida de creatinina, tomando como referencia la espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS, por las siglas en inglés de *isotope dilution mass spectrometry*), que evita la mensuración de cromógenos diferentes a la creatinina y resulta muy exacta en el rango bajo de mensuración, lo cual la hace muy útil en la población pediátrica, pues la inexactitud en el rango bajo de medición de la creatinina es un problema en la población infantil.²⁶ Como consecuencia de lo anterior se han derivado varias ecuaciones que utilizan la creatinina mensurada de acuerdo a estos nuevos métodos.^{15,17,18} La más utilizada de estas nuevas ecuaciones es la denominada Schwartz IDMS o "*Schwartz Bedside*".¹⁵

Antes de analizar la fiabilidad de las diferentes ecuaciones debe conocerse la herramienta utilizada para su mensuración, o sea, el CCI que evalúa la fiabilidad a través de la concordancia de mensuraciones cuantitativas, en este caso, mensuraciones de función renal (por aclaramiento de creatinina y por fórmulas predictivas). Este coeficiente denota la medida en que las mensuraciones realizadas en cada grupo se semejan entre sí, y se considera la existencia de una buena concordancia cuando su valor supera 0.70. Tiene la ventaja de no ser modificado por el tamaño de la muestra ni por el ordenamiento de los datos.²⁷

En sentido general las diferencias entre el aclaramiento de creatinina medido en el laboratorio y el valor estimado a través de las fórmulas predictivas no fueron pequeñas, elemento este que se hace notorio cuando se compara con las diferencias identificadas en estudios semejantes desarrollados en adultos.²⁸ Un elemento que debió viciar los resultados como un todo y que pudo influir en la baja fiabilidad general es que la mayoría de estas ecuaciones fueron desarrolladas para estimar la tasa de filtración glomerular de los pacientes, y en este trabajo el método de medición de la función renal utilizado como estándar de fiabilidad es el aclaramiento de creatinina, el cual suele sobreestimar la tasa de filtración.^{28,29}

Las ecuaciones de Ghazali- Barrat y Schwartz 1976 que demostraron las menores diferencias en la niñez, debe recordarse que fueron de forma primigenia desarrolladas para niños menores de 11 años.^{12,13} Las menores diferencias halladas en los adolescentes como grupo parecen obedecer a que luego de concluida la madurez sexual de los sujetos tanto en hembras como en varones; evento este que tiene lugar antes entre las primeras, los individuos suelen ser más semejantes en su composición corporal que en etapas precedentes y se hace más fácil la presunción de la generación de creatinina.^{25,29}

Al analizar la fiabilidad de las ecuaciones atendiendo a la función renal, resultó evidente la ausencia de diferencias entre los dos grupos, aun cuando las medias de las diferencias fueron menores en los pacientes con valores inferiores a 90 ml/min/1.73m²SC. Esto pudiera estar condicionado porque la mayoría de los pacientes presentó función renal conservada, y aun aquellos con aclaramiento de creatinina por debajo de 90 ml/min/1.73m²SC, en su mayoría tuvieron un aclaramiento superior a 60 ml/min/1.73m²SC. Como resultado de esto, la secreción tubular de creatinina de estos pacientes no debió tener un papel preponderante en la excreción, y en consecuencia la fiabilidad no difiere entre los grupos.^{28,29}

La valoración de la fiabilidad según el sexo resultaba de particular interés en este estudio, pues algunas ecuaciones han sido desarrolladas con un número mayor de individuos del sexo masculino,^{13,16} y ello pudo haber ocasionado que no funcionaran del mismo modo en ambas poblaciones. Se conoce que los cambios que tienen lugar en la composición corporal durante este periodo son diferentes entre los sexos, sobre todo durante la adolescencia, pues la ganancia de masa magra es mayor en los varones, y como resultado de ello se han definido constantes (k o Q) particulares para ambos sexos en las diferentes fórmulas.^{13,30} A ello se suma que hay elementos del desarrollo corporal en la niñez como el rebote graso experimentado entre los 5 y 7 años de edad, que no acontece del mismo modo en las hembras que en los varones.³¹

A pesar de todos los elementos antes enunciados, no se identificaron diferencias ostensibles en la exactitud y fiabilidad de ecuaciones por sexo. El hecho de que la fórmula de Ghazali- Barrat mostró la menor diferencia promedio en los varones, pudo estar en relación con la utilización de otras variables como la edad y el peso en la presunción de la generación de creatinina, en lugar de la talla, que resulta la variable más tenida en cuenta para la estimación de la generación de creatinina en estas edades.²⁹

En este trabajo resultó notorio que los CCI de las ecuaciones para los pacientes obesos siempre fueron inferiores a los de los pacientes no obesos, y que la media de las diferencias fue mucho más elevada de forma comparativa en la ecuación de Ghazali- Barrat que no toma en cuenta la talla de los sujetos para la predicción. Estas diferencias obedecen a las modificaciones en la generación de creatinina que causa la obesidad. Así, el coeficiente de Talbot establece que se genera un gramo de creatinina urinaria por cada 17,9 kilogramos de masa muscular (valores semejantes han sido identificados en población pediátrica litiásica cubana por estudios de composición corporal mediante energía dual de rayos x [DEXA]),^{32,33} de modo que cuando se utiliza en la ecuación de Schwartz una k de 0,55 (13), ello corresponde a una masa muscular de alrededor del 39% del peso corporal.^{15,23} En la obesidad, existe una disminución en el porcentaje de peso corporal que corresponde a masa muscular, de modo que el valor de k fuera más bajo que el estimado para sujetos no obesos de su misma edad y sexo.

Debe destacarse que no se cuenta con ecuaciones diseñadas de modo particular para la estimación de la función renal en paciente pediátricos obesos, tal como existe en adultos,³⁴ lo que pudiera ser una alternativa en esta población cuyo número no es nada despreciable en la actualidad.⁵

Las guías de diagnóstico y manejo de la ERC recomiendan en la población pediátrica para las ecuaciones desarrolladas a partir de la talla, estimar valores de las constantes k locales de modo que se gane exactitud en la estimación de la función renal en las diferentes poblaciones en que se utilicen.³⁵ Estas ecuaciones tienen la fórmula general: $TFG = k \times Talla / PCr$, de modo que k es la constante de relación entre la TFG, la talla y la creatinina plasmática. De este modo en estudios ulteriores se pudieran derivar valores de K para población pediátrica cubana que pudieran incrementar la fiabilidad de estas ecuaciones en dicha población.

Para esta investigación no encontramos referencias válidas en el ámbito latinoamericano, que permitieran comparar los resultados hallados con los de una población de referencia de características étno-sociodemográficas semejantes. Sin embargo, la misma constituye una fuerte evidencia para plantear que las ecuaciones predictivas de la función renal desarrolladas en otras poblaciones, merman su fiabilidad cuando son utilizadas en poblaciones con características diferentes a aquellas en las que fueron desarrolladas de forma original.

Hubiera sido deseable realizar este estudio con una muestra representativa de la población pediátrica de todo el país, y no haber tenido que incluir solo población litiásica, pero desde el punto de vista práctico y logístico realizar una investigación con dichas características hubiese resultado muy difícil, pues implicaría la recolección precisa de muestras de orina de 24 horas de un gran número de sujetos, y además que todas esas muestras fuesen procesadas en el mismo laboratorio y con el mismo equipamiento, lo que complejizaría el estudio, e implicaría una sustancial erogación monetaria, tanto en recursos humanos como materiales.

Otro elemento que hubiera sido deseable fuera la medición de la función renal mediante técnicas que permitan mensurar directamente la tasa de filtración glomerular, pero en el orden práctico y económico resulta harto difícil; más allá que plantea un dilema ético su utilización en sujetos no afectados de enfermedad, a punto de partida de la necesidad de administración de sustancias que generan radiaciones ionizantes para las técnicas de medicina nuclear, que resultan las más utilizadas, lo que aún fuera cuestionable en los pacientes litiásicos pues es bien conocido que el riesgo individual de progresión de la ERC no es mayúsculo en estos sujetos (pediátricos). A ello se suma que fuera muy útil la mensuración de la creatinina por un método enzimático, o conseguir una referencia IDMS a nivel nacional, que permitiera la utilización de las fórmulas predictivas de elaboración más reciente, lo cual a la luz de los resultados de este estudio no es recomendable en las unidades del país que utilizan como norma el método cinético de Jaffé.

CONSIDERACIONES FINALES

La fiabilidad de las fórmulas predictivas pediátricas en la estimación del aclaramiento de creatinina no es óptima, aunque con respecto a la edad, exceptuando las ecuaciones de Ghazali-Barrat, de Schwartz- Lyon y la independiente de la talla, es algo mejor en adolescentes que en niños. No existen diferencias en la fiabilidad según sexo, función renal, o por la presencia de obesidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen ningún tipo de conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taal MW, Brenner BM. Adaptation to nephron loss and mechanisms of progression in Chronic Kidney Disease. En: Brenner BM. The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011. p. 1918-57.

2. Hoseini R, Otukesh H, Rahimzadeh N. Glomerular function in neonates. *Iran J Kidney Dis.* 2012;6:166-72.
3. Soveri I, Berg UB, Björk J. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:411-24.
4. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
5. Ross W, McGill J. Epidemiology of obesity and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(4):325-35.
6. Berdasco A, Esquivel M, Gutiérrez JA, Jiménez JM, Mesa D, Posada E, et al. Segundo estudio nacional de crecimiento y desarrollo. Cuba 1982: Valores del peso y talla para la edad. *Rev Cubana Pediatr.* 1991;63(1):518-31.
7. Esquivel M. Valores cubanos de índice de masa corporal en niños y adolescentes de 0 a 19 años. *Rev Cubana Pediatr.* 1991;63:181-90.
8. Viteri FE, Awarad J. The Creatinine- Height Index. Its use in the estimation of the degree of protein depletion in protein caloric malnourished children. *Pediatrics.* 1970;96:696.
9. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17:863-71.
10. Esquivel Lauzurique M, Rubí Álvarez A. Curvas nacionales de peso para la talla. *Rev Cubana Pediatr.* 1984;56(6):705-21.
11. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM, et al. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Archives of disease in childhood.* 1976;51:875-8.
12. Ghazali S, Barratt TM. Urinary excretion of calcium and magnesium in children. *Archives of Disease in Childhood* 1974;49(2):97-101.
13. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58:259-63.
14. Selistre L, De Souza V, Cochat P. GFR Estimation in Adolescents and Young Adults. *Am J Soc Nephrol.* 2012;23:989-96.
15. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629-37.
16. Pottel H, Hoste L, Martens F. A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:973-9.
17. Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:927-34.

18. Hoste L, Pottel H, Dubourg L, Selistre L, De Souza V, Ranchin B, et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1082-91.
19. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am*. 2007;34:287.
20. Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U, Demirel F, Saltas H, Altug U, et al. Metabolic Evaluation in Stone Disease Metabolic Differences Between the Pediatric and Adult Patients With Stone Disease. *Urology*. 2010 Jul;76(1):238-41.
21. Boyne MS, Thame M, Osmond C, Fraser RA, Gabay L, Reid M, et al. Growth, Body Composition, and the Onset of Puberty: Longitudinal Observations in Afro-Caribbean Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3194-200.
22. Ghosh A, Kshatriya GK. Anthropometric and body composition characteristics among preschool children of Coastal, Himalayan and Desert Ecology in India. *Anthropol Anz*. 2009 Sep;67(3):229-36.
23. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571-90.
24. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Nov;24(6):348-56.
25. Tanimoto Y, Watanabe M, Kono R, Hirota C, Takasaki K, Kono K, et al. Aging changes in muscle mass of Japanese. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2010;47(1):52-7.
26. Piéroni L, Bargnoux AS, Cristol JP, Cavalier E, Delanaye P. Did Creatinine Standardization Give Benefits to the Evaluation of Glomerular Filtration Rate? *EJIFCC*. 2017 Dec 19;28(4):251-7.
27. Cortés Reyes E, Rubio Romero JA, Gaitán Duarte H. Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. *Rev Col Obs*. 2010;61(3):247-55.
28. González E, Bacallao Méndez RA, Gutiérrez García F, Mañalich Comas R. Estimación de la función renal mediante creatinina sérica y fórmulas predictivas en población litiasica cubana. *Rev cubana med*. 2014;53(3):254-65.
29. den Bakker E, Gemke RJB, Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Feb 1:1-21.
30. Gao A, Cachat F, Faouzi M, Bardy D, Mosig D, Meyrat BJ, et al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *KidneyInt* 2013;83:524-30.
31. Kaufer-Horwitz M, Toussaint G. anthropometric indexes to evaluate pediatric overweight and obesity. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2008;65(6):1-10.

32. Talbot NB. Measurement of obesity by the creatinine coefficient. Am J Dis Child. 1983; 55: 42-50.

33. Bacallao Méndez RA, Santana Porbén S. Sobre el diseño y los métodos empleados en la construcción de intervalos locales de referencia para la excreción urinaria de creatinina. Rev Cub de Alim y Nutr. 2015;25(1):S24-S7.

34. Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. Am J Med. 1988; 84(6): 1053-60.

35. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for the evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Definition and Clasification of CKD. Am J Kidney Supplements. 2013; 3(25): 15.

Recibido: 2 de abril de 2018.

Aprobado: 26 de mayo de 2018.

Raymed Antonio Bacallao Méndez. Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López".
La Habana, Cuba.
Correo electrónico: raymed@infomed.sld.cu