

Estimación del aclaramiento de creatinina por la talla en pacientes críticamente enfermos

C. Molinos Normiella^a, C. Rey Galán^a, A. Concha Torre^a, A. Medina Villanueva^a, S. Menéndez Cuervo^a y S. Málaga Guerrero^b

^aUCI Pediátrica. ^bSección de Nefrología Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

Antecedentes

La función renal en niños críticamente enfermos puede alterarse obligando a ajustar las dosis de determinados fármacos. Los objetivos del trabajo fueron estudiar la correlación del aclaramiento de creatinina estimado por la talla (CCr_{est}) y el aclaramiento de creatinina en orina de 24 h (CCr_m) e investigar cuándo el CCr_{est} infravalora o sobervalora el CCr_m , analizando la influencia del diagnóstico y la gravedad, y las consecuencias prácticas.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 77 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se determinó durante las primeras 24 h tras el ingreso el CCr_m empleando la creatinina plasmática, la creatinina urinaria y el volumen urinario. Se estimó el CCr_{est} a partir de la creatinina plasmática, la talla y una constante. Se calculó la diferencia mediante: $(CCr_m - CCr_{est}) \times 100 / CCr_m$. Se consideró una mala estimación si la diferencia era mayor del 15 %.

Resultados

La media del porcentaje de la diferencia fue de -29,2 (desviación estándar [DE], 39,9). No hubo diferencias en la distribución de los errores significativos (> 15 %) entre enfermedades, aunque destaca una alta incidencia en los problemas metabólicos. En un 11,69 % la incorrecta valoración del aclaramiento de creatinina supondría un error de tratamiento, con sobredosificación en un 10,39 % de los casos. El PRISM fue mayor ($p < 0,05$) en los pacientes con riesgo de sobredosificación.

Conclusiones

La estimación del aclaramiento de creatinina por la talla no es buena en niños graves. En el 10,39 % de los pacientes se sobredosificarían los fármacos de excreción renal, estando estos pacientes sobrestimados más graves. En los pacientes metabólicos y neurológicos esta tendencia es más llamativa.

Palabras clave:

Función renal. Aclaramiento de creatinina. Cuidados intensivos pediátricos. Fármacos.

ESTIMATION OF CREATININE CLEARANCE BY THE HEIGHT/PLASMA CREATININE FORMULA IN CRITICALLY-ILL CHILDREN

Introduction

Critically-ill children frequently show impaired renal function, necessitating adjustment of drug dosages. Our objectives were to study estimated creatinine clearance through the correlation between the height/plasma creatinine formula ($CrCl_{est}$) and measured creatinine clearance ($CrCl_{ms}$) and to examine whether $CrCl_{est}$ over- or underestimates $CrCl_{ms}$ by analyzing the influence of diagnosis, severity, and the practical consequences.

Patients and methods

Seventy-seven patients admitted to the pediatric intensive care unit were included. $CrCl_{ms}$ was calculated using serum creatinine and creatinine in urine collected over 24 hours. $CrCl_{est}$ was estimated using serum creatinine, height, and a constant. The difference between $CrCl_{ms}$ and $CrCl_{est}$ was expressed as a percentage: $(CrCl_{ms} - CrCl_{est}) \times 100 / CrCl_{ms}$. Differences of greater than 15 % were considered poor estimates.

Results

The mean percentage difference was -29.2 (standard error: 39.9). There were no differences among diagnoses in the distribution of significant bias, although the frequency of metabolic diagnoses was high. Incorrect evaluation of $CrCl_{est}$ would result in a therapeutic error in 11.69 % of the cases, with overdosage in 10.39 %. The Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score was higher ($p < 0.05$) in patients at risk for overdosage.

Correspondencia: Dr. C. Rey Galán.
UCI Pediátrica. Hospital Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. España.
Correo electrónico: crey@hcas.sespa.es

Recibido en agosto de 2002.
Aceptado para su publicación en junio de 2003.

Conclusions

CrCl_{est} estimation using the height/plasma creatinine formula was not an accurate method in critically ill children. In 10.39 % of patients with more severe illness, the dosage of renally excreted drugs would be too high. The highest risk was found in patients with metabolic and neurological diagnoses.

Key words:

Renal function. Creatinine clearance. Pediatric intensive care unit. Drugs.

INTRODUCCIÓN

La función renal de los niños ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) puede estar alterada en el momento del ingreso o sufrir un empeoramiento posterior. Una información exacta acerca de esta alteración es de gran importancia cuando se administran fármacos que se eliminan por vía renal, para evitar una infradosificación o sobredosificación de éstos. El ajuste de las dosis requiere un conocimiento de la tasa de filtración glomerular del paciente, pero no siempre se dispone de ésta antes de iniciar determinados tratamientos, ya que se necesita la recogida de orina de 24 h. La estimación del filtrado glomerular se suele hacer a través del aclaramiento de creatinina, aunque éste no mide exactamente la filtración glomerular porque desestima el componente tubular de la secreción de creatinina. Sería más exacto el empleo del aclaramiento de inulina o de Cr-EDTA51, aunque no se realiza a nivel clínico.

En niños sanos se ha desarrollado un método de estimación del filtrado glomerular basado en la edad y el sexo y ajustado por la talla que ha demostrado ser suficientemente preciso para el uso clínico¹⁻⁴. En niños críticamente enfermos se empleaba esta misma fórmula. Sin embargo, algunos estudios han puesto de manifiesto la falta de exactitud de este método en este subgrupo especial de pacientes⁵⁻⁷, sin hacer referencia al grado de gravedad de su enfermedad.

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue valorar si el aclaramiento de creatinina estimado por la talla tenía buena correlación con el aclaramiento de creatinina en orina de 24 h en niños ingresados en una UCIP. Asimismo, estudiamos en qué tipo de pacientes esta estimación infravalora o sobrevalora el valor real. Se calculó la posible influencia del diagnóstico y de la gravedad del paciente en el porcentaje de error y las consecuencias prácticas que podía tener el error en la estimación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 77 niños que ingresaron en la UCIP en un período de tiempo de un año (desde marzo de 2000 hasta marzo de 2001) y requirieron la colocación de una sonda vesical por motivos médicos. Al ingreso se inició la recogida de orina de 24 h para determinación de la creatinina urinaria y el volumen urinario. En 7 niños esta recogida se realizó entre 12 y 20 h, por

distintos motivos (pérdida de muestras, retirada de la sonda). En todos los casos se confirmó que la orina estaba bien recogida valorando la excreción urinaria de creatinina⁸. Al finalizar la recogida de orina se realizó extracción para analítica y en ella se determinó la creatinina sérica. El análisis bioquímico de la creatinina se determinó por el método Jaffé cinético automatizado. Ningún paciente recibía fármacos que alteraran la excreción de creatinina (trimetoprima, cimetidina, pirimetamina, etc.).

Se calculó el aclaramiento de creatinina en orina de 24 h (CCr_m) en ml/min/1,73 m² a partir de la fórmula: creatinina urinaria (mg/dl) multiplicada por el volumen urinario (ml/min), dividida por la creatinina plasmática a las 24 h (mg/dl) y ajustado por la superficie corporal. Se consideraron los distintos rangos de normalidad según los grupos de edad⁸, teniendo en cuenta un margen tolerable de un 5 % por encima y por debajo de los valores máximos y mínimos para cada grupo.

Para cada niño se calculó el aclaramiento de creatinina (CCr_{est}) mediante el método de Schwartz², en el cual la tasa de filtrado glomerular = talla (cm) por k, dividida por la creatinina plasmática (mg/dl). La constante k varía según la edad y el sexo del paciente: 0,45 en menores de 12 meses, 0,55 en niños entre 12 y 144 meses y en mayores de 144 meses, 0,57 en niñas y 0,70 en caso de niños.

Se determinó la diferencia entre el CCr_m y el CCr_{est} en cada paciente y se calculó el porcentaje de diferencia entre ambos valores mediante la expresión: $(CCr_m - CCr_{est}) \times 100 / CCr_m$. Un valor negativo indica que el aclaramiento estimado es superior al medido. Se consideró una mala estimación del CCr_{est} respecto del CCr_m una diferencia mayor del 15 %. Además, se valoró si esta diferencia sitúa al CCr_{est} fuera de los márgenes de normalidad, ya que la sobrestimación o infraestimación del CCr_m no representa necesariamente un valor anormal del CCr_{est}.

Los valores de CCr_{est} y CCr_m que estaban por encima de la normalidad se consideraron como normales, porque a efectos prácticos en estos pacientes no se toma ninguna medida con respecto a la medicación. Por ello, se hicieron únicamente 3 grupos de pacientes: aquellos en los que el CCr_m es normal pero el CCr_{est} es bajo (infraestimados), aquellos en los que el CCr_m y el CCr_{est} pertenecen al mismo intervalo (bien de normalidad o por debajo de ella, es decir, normoestimados), y aquellos en los que el CCr_m es bajo pero el CCr_{est} es normal (sobrestimados).

Los diagnósticos principales de los pacientes se clasificaron en 7 grupos: traumático, infeccioso, neurológico, metabólico, posquirúrgico, respiratorio y hematológico.

La gravedad del paciente se valoró mediante la puntuación en el *Pediatric Risk of Mortality Score* (PRISM). El PRISM es un sistema de puntuación que se emplea para estimar la probabilidad de muerte. El riesgo de muerte es mayor cuanto más alta es la puntuación total⁹. Esta escala valora diferentes parámetros que se evalúan durante las primeras 24 h del ingreso¹⁰.

TABLA 1. Enfermedad que presentaban los pacientes al ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos

	Frecuencia	Porcentaje
Neurológica	18	23,40
Infecciosa	17	22,10
Traumática	15	19,50
Metabólica	14	18,20
Respiratoria	7	9,10
Posquirúrgica	4	5,20
Hematológica	2	2,60
Total	77	100,0

Se realizaron pruebas chi cuadrado y tablas de contingencia (tablas cruzadas) para comprobar la independencia entre el tipo de error cometido (positivo o negativo) con el sexo y el tipo de diagnóstico, así como pruebas no paramétricas (Mann-Whitney o Kruskal-Wallis en su caso) para comprobar la influencia de este factor (que haya una sobrestimación o una infraestimación) sobre las variables continuas edad y PRISM. Para comprobar las correlaciones entre las variables continuas se da el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 77 pacientes (32 niñas y 45 niños) con una edad media de 60,36 meses (límites, 2-189 meses). La enfermedad que presentaban los pacientes se describe en la tabla 1.

El CCr_m y el CCr_{est} estaban significativamente correlacionados: $CCr_m = 4,28 + 0,81 \times CCr_{est}$. En la tabla 2 se muestran los valores del CCr_m , CCr_{est} , porcentaje de la diferencia y diferencia entre ambos.

La correlación existente entre los valores del CCr_m y de la diferencia es elevada ($R = 0,521$; $p < 0,001$), lo que significa que a valores mayores del CCr_m se darán valores mayores de la diferencia, luego cuando los valores reales del CCr_m son elevados se tiende a dar una mala estimación. Lo mismo sucede al relativizar esta diferencia con la fórmula $(CCr_m - CCr_{est}) \times 100 / CCr_m$ ($R = 0,677$; $p > 0,001$).

No se detectan variaciones significativas en la distribución de las diferencias significativas (mayores del 15%) entre enfermedades, aunque destaca el gran porcentaje de diferencias significativas en los pacientes metabólicos (tabla 3).

Si únicamente se consideran los pacientes con una diferencia en la estimación superior al 15% no se obtienen diferencias significativas respecto a la sobrestimación o infraestimación en el análisis por enfermedades (tabla 4). Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes están sobrestimados, y destacan los pacientes metabólicos (100%) y los neurológicos (91,7%).

Cuando sólo se considera a los individuos con una diferencia superior a 15% se tienen diferencias significativas en el PRISM a las 24 h ($p < 0,003$), estando los pacientes sobrestimados más graves (tabla 5).

No existen relaciones significativas entre el tipo de estimación (infraestimación o sobrestimación) con el sexo y la edad.

Para analizar las consecuencias prácticas de los errores se clasificó a los pacientes en infraestimados, normoesti-

TABLA 2. Valores del CCr_m , CCr_{est} (ml/min/1,73 m²), porcentaje de la diferencia y diferencia entre ambos

	Media	DE	Mínimo	P ₅₀	Máximo
Aclaramiento medido en orina	83,7	38,9	11,6	80,9	178,1
Aclaramiento estimado por talla	97,7	34,1	24,0	98,2	183,6
$(CCr_m - CCr_{est}) \times 100 / CCr_m$	-29,2	39,9	-149,4	-24,17	46,3
Diferencia	-14,0	28,0	-98,1	-16,5	82,4

DE: desviación estándar; P₅₀: percentil 50; CCr_m : aclaramiento de creatinina en orina de 24 h; CCr_{est} : aclaramiento de creatinina estimado por la talla.

TABLA 3. Distribución del tipo de diferencia según la enfermedad del paciente

	Diagnóstico						Total	
	Traumático	Infeccioso	Neurológico	Metabólico	Posquirúrgico	Respiratorio		Hematológico
Diferencia < 15%								
Número	5	6	6	1	1	1	1	21
Diagnóstico (%)	33,3	35,3	33,3	7,1	25,0	14,3	50,0	27,3
Error (%)	23,8	28,6	28,6	4,8	4,8	4,8	4,8	100
Diferencia > 15%								
Número	10	11	12	13	3	6	1	56
Diagnóstico (%)	66,7	64,7	66,7	92,9	75,0	85,7	50,0	72,7
Error (%)	17,9	19,6	21,4	23,2	5,4	10,7	1,8	100

TABLA 4. División de los pacientes con mala estimación (diferencia mayor al 15%) en sobrestimados e infraestimados y distribución según la patología que presentaban

	Diagnóstico						Total	
	Traumático	Infeccioso	Neurológico	Metabólico	Posquirúrgico	Respiratorio		Hematológico
Sobrestimados								
Número	6	9	11	13	2	5	1	47
Total*	12,8	19,1	23,4	27,7	4,3	10,6	2,1	100
Diagnóstico (%)	60,0	81,8	91,7	100,0	66,7	83,3	100,0	83,9
Infraestimados								
Número	4	2	1		1	1		9
Total*	44,4	22,2	11,1		11,1	11,1		100
Diagnóstico (%)	40,0	18,2	8,3		33,3	16,7		16,1

*Porcentaje del total de sobre o infraestimados.

mados y sobrestimados, tal como se refleja en la tabla 6. Se observó que en el 11,69 % la incorrecta valoración del aclaramiento de creatinina supondría realmente un error de tratamiento. Se produciría una sobredosificación en el empleo de fármacos de eliminación renal en el 10,39 % de los casos.

En la tabla 7 se muestran los datos del PRISM a las 24 h en los 3 grupos de pacientes. El PRISM era más alto ($p < 0,05$) en los pacientes en los que la incorrecta estimación causa un error de tratamiento.

DISCUSIÓN

Los niños ingresados en UCIP sufren alteraciones en su función renal con cierta frecuencia. Disponer de un método para objetivar este trastorno de forma rápida y exacta permite ajustar las dosis de los fármacos que se eliminan por vía renal disminuyendo la posibilidad de infradosificaciones o sobredosificaciones. Nuestro estudio indica que la estimación del filtrado glomerular utilizando la creatinina plasmática y la talla no es buena en niños críticos, lo cual corrobora los hallazgos de otros estudios previos⁵⁻⁷.

En el trabajo de Fong et al⁵ se empleó la fórmula $(CCr_m - CCr_{est}) \times 100 / (CCr_m + CCr_{est})$ para determinar el porcentaje de diferencia relativa entre el CCr_m y el CCr_{est} . Sin embargo, consideramos que la fórmula utilizada en nuestro trabajo es más adecuada, ya que evita la influencia de la estimación del aclaramiento, y por lo tanto de su posible error en el porcentaje de desviación.

Los valores de CCr_{est} que estaban por encima de lo normal se consideraron en el rango de normalidad porque a efectos prácticos en estos pacientes no se toma ninguna medida respecto a la medicación.

En un 72,7 % de los pacientes (56 casos) la diferencia en la estimación del aclaramiento de creatinina es mayor del 15 % (tabla 3). Del total de estos pacientes con mala estimación, en un 83,9 % el aclaramiento de creatinina está sobrestimado, con el consiguiente riesgo de sobredosificación de fármacos (tabla 4). Además, estos pacientes sobrestimados estaban significativamente más graves,

TABLA 5. Valores estadísticos del PRISM a las 24 h en ambos grupos

	Media	DE	Mínimo	P ₅₀	Máximo	Número
Sobrestimación	15,81	12,39	0	12	54	47
Infraestimación	5,67	9,38	0	1	29	9

DE: desviación estándar; P₅₀: percentil 50.

TABLA 6. Porcentaje de pacientes que pertenecen a cada grupo

Grupo	Frecuencia	Porcentaje
CCr_m normal; CCr_{est} bajo	1	1,30
CCr_m CCr_{est} en el mismo intervalo	68	88,31
CCr_m bajo; CCr_{est} normal	8	10,39

CCr_m : aclaramiento de creatinina en orina de 24 h; CCr_{est} : aclaramiento de creatinina estimado por la talla.

TABLA 7. PRISM a las 24 h en cada uno de los tres grupos de pacientes

	Media	DE
CCr_m normal; CCr_{est} bajo	0	-
CCr_m CCr_{est} en el mismo intervalo	12,69	10,37
CCr_m bajo; CCr_{est} normal	17,87	17,45

DE: desviación estándar; CCr_m : aclaramiento de creatinina en orina de 24 h; CCr_{est} : aclaramiento de creatinina estimado por la talla.

por lo que las consecuencias del error en la dosificación podrían ser mayores (tabla 5). Sin embargo, se observaron casos en los que pese a tener una diferencia importante entre el CCr_m y el CCr_{est} ambos valores se mantenían dentro del rango de normalidad, por lo que la actitud del clínico no cambiaría. Teniendo esto en cuenta, se encuentra que en un 88,31 % de los casos, el error en la estimación del aclaramiento por la talla no se tradujo en una consecuencia práctica, porque el valor estimado y el valor real pertenecían al mismo rango, bien de normalidad o por debajo de ella. De todos modos, es destacable

que un 10,39% de los pacientes estaban sobrestimados por este sistema en la práctica, por lo que siendo pacientes con una función renal alterada, recibirían una sobredosificación de fármacos de excreción renal. Estos pacientes sobrestimados tenían una mayor media del PRISM, es decir, estaban más graves.

Al hacer una división de pacientes en grupos según diagnóstico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque destaca el gran porcentaje de diferencias mayores del 15% entre los pacientes metabólicos (92,9%), probablemente por una implicación directa de la función renal en esta alteración metabólica. Además, aunque en todos los grupos de pacientes son mayoría aquellos que están sobrestimados, esto está más acentuado en los casos con enfermedad metabólica (100%) y neurológica (91,7%). A efectos prácticos, sería especialmente desaconsejable utilizar la estimación del filtrado glomerular por la talla en estos grupos de pacientes.

Sería interesante determinar las causas de que este método no sea válido en niños críticos y sí en niños normales. Sin embargo, con los datos recogidos en nuestro estudio no lo podemos saber. En otros trabajos se valoran diferentes hipótesis⁵, como la pérdida de masa muscular, lo cual no afecta a nuestros pacientes, ya que las enfermedades que presentan son agudas, la aparición de ceptoacidosis o hiperbilirrubinemia, que no son claves en nuestros pacientes, o el empleo de cefalosporinas, frecuente en nuestros pacientes, lo que no permitiría el empleo de este método. También podría influir el hecho de que muchos de los pacientes debían tener hipovolemia o bajo gasto cardíaco, aunque esto no se ha analizado.

En resumen, las estimaciones dadas para el aclaramiento de creatinina por la talla no son buenas en niños graves. Existe una tendencia a sobrestimar el CCr_m utilizan-

do este método, más importante cuanto más grave está el paciente. Además en los grupos con enfermedades metabólicas y neurológicas esta tendencia es más llamativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morris MC, Allanby CW, Toseland P, Haycock GB, Chantler C. Evaluation of a height/plasma creatinine formula in the measurement of glomerular filtration rate. *Arch Dis Child* 1982;57: 611-5.
2. 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: 571-90.
3. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, Arant BS Jr. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. *Pediatr Nephrol* 1996;10:709-11.
4. Haenggi MH, Pelet J, Guignard JP. Estimation of glomerular filtration rate by the formula $GF = K \times T/Pc$. *Arch Pediatr* 1999; 6:165-72.
5. Fong J, Johnston S, Valentino T, Notterman D. Length/serum creatinine ratio does not predict measured creatinine clearance in critically ill children. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:192-7.
6. Wells M, Lipman J. Measurements of glomerular filtration in the intensive care unit are only a rough guide to renal function. *S Afr J Surg* 1997;35:20-3.
7. Kwong MB, Tong TK, Mickell JJ, Chan JC. Lack of evidence that formula-derived creatinine clearance approximates glomerular filtration rate in pediatric intensive care population. *Clin Nephrol* 1985;24:285-8.
8. Santos F, García Nieto V. Exploración basal de la función renal. En: Santos F, García Nieto V, editores. *Nefrología pediátrica*. Madrid: Grupo Aula Médica, 2000; p. 3-14.
9. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. The Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-6.
10. Prieto S, Medina A, Concha A, Rey C, Menéndez S, Crespo M. Asistencia a los niños críticamente enfermos en Asturias: características y efectividad. *An Esp Pediatr* 2002;57:22-8.