

Determinación de una nueva constante para la estimación del filtrado glomerular en pediatría

Determination of a new constant to estimate glomerular filtration rate in pediatrics

Dra. Melina Porporato^a, Dra. Elsa Isern^a, Dra. Mariana Pellegrini^a,
Dra. Paula Carlopio^a, Dra. Jorgelina M. Becchio^a, Dra. Mariela Ríos^a,
Dra. María B. Irigoyen^a, Bioq. Fabiana Vonmaro^b y Dra. Diana Massó^a

RESUMEN

Introducción. En pediatría, el filtrado glomerular (FG) se puede calcular con el *clearance* (depuración) de creatinina medida corregida en ml/min/1,73 m², o se puede estimar según la fórmula de Schwartz (FG_e = talla/creatinina plasmática x k). La constante k depende del método de determinación de creatinina plasmática: k = 0,55 para el método colorimétrico de Jaffe, y k = 0,413 para el método enzimático. Nuestro laboratorio utiliza el método colorimétrico cinético compensado (MCCC), se observan discordancias entre el FG estimado y el medido.

Hipótesis: Los valores de k propuestos no se ajustan al MCCC de creatinina plasmática.

Objetivo. Calcular el valor de k que permita estimar el FG mediante la cuantificación de la creatinina con el MCCC.

Métodos. Diseño descriptivo correlacional. Se incluyeron pacientes de entre 3 y 18 años con FG normal o alterado atendidos en el Servicio de Nefrología Infantil entre julio de 2017 y enero de 2018 con control de esfínteres y firma del consentimiento. Se excluyeron pacientes desnutridos y con mielomeningocele. Las variables estudiadas fueron: creatinina plasmática y urinaria, talla y diuresis de 24 horas.

Resultados. Se analizaron 184 pacientes, con una edad media de 10 años. La mediana del *clearance* de creatinina medido corregido fue de 123 ml/min/1,73 m². La correlación lineal entre la talla y la creatinina plasmática y el *clearance* de creatinina medido corregido arrojó un valor de k de 0,499 (r = 0,974 y r² = 0,949). La correlación lineal entre el FG estimado (k = 0,499) y el *clearance* de creatinina medido corregido mostró un coeficiente β = 0,999 (r = 0,951 y r² = 0,903).

Conclusión. Según este estudio, la constante que permite estimar el filtrado glomerular al cuantificar la creatinina plasmática con el método colorimétrico cinético compensado es de 0,499.

Palabras clave: tasa de filtración glomerular, colorimetría, creatinina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e428>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e428>

Cómo citar: Porporato M, Isern E, Pellegrini M, Carlopio P, et al. Determinación de una nueva constante para la estimación del filtrado glomerular en pediatría. Arch Argent Pediatr 2021;119(5):e428-e434.

Siglas y abreviaturas

Cr pl.: Creatinina plasmática.

ClCr mc: *Clearance* de creatinina medido corregido.

FG: Filtrado glomerular.

FG_e: Filtrado glomerular estimado.

MCCC: Método colorimétrico cinético compensado.

MCJ: Método colorimétrico de Jaffe.

ME: Método enzimático.

ID/MS: Método de referencia de dilución isotópica/espectrometría de masas.

INTRODUCCIÓN

La medición de la función renal, tanto en adultos como en niños, pasó por varias modificaciones desde el desarrollo de las guías K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) en el año 2002¹ y su posterior actualización KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) en el 2012.²

En estas guías, además de consensuar la definición, la evaluación y la clasificación de los estadios de enfermedad renal crónica (ERC), se recomienda que la valoración de la función renal se realice no solo a través de la determinación de la creatinina plasmática (Cr pl.), sino también mediante el cálculo del filtrado glomerular (FG). Este último se puede realizar con una medición del *clearance* (Cl) de sustancias endógenas (como la creatinina) o exógenas (como la inulina, el iotalamato o el iohexol), o se puede estimar a partir de fórmulas predeterminadas.³ Aunque específicos, el uso de marcadores exógenos no es una práctica habitual en la clínica pediátrica, dada la

a. Sección Nefrología Infantil.
b. Sector Química.
Hospital Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Diana Massó:
dianamasso58@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 28-10-2020
Aceptado: 10-3-2021

complejidad del proceso de medición. Es por eso que el FG en pediatría se puede calcular con la fórmula conocida de *clearance* de creatinina medido y corregido (ClCr mc) para 1,73 m² de superficie corporal con una muestra de orina de 24 horas,⁴ o se puede estimar mediante el uso de la fórmula desarrollada por Schwartz en 1976⁵ conocido como filtrado glomerular estimado (FGe); este último permite calcular el FG utilizando la creatinina plasmática y la talla del paciente:

$$\text{FGe} = \text{talla (cm)} \times k / \text{Cr pl. (mg/dl)}$$

Mediante una correlación lineal entre los valores de talla y de creatinina versus el ClCr mc, Schwartz obtuvo una constante *k* inicial de 0,55.

Esta constante permite corregir errores metodológicos y se encuentra en íntima relación con el método de cuantificación utilizado para la creatinina. La fórmula fue ideada con el método colorimétrico de Jaffe (MCJ).⁶ En esta fórmula, para cuantificar la creatinina plasmática se mide una reacción de color anaranjado que ocurre cuando la creatinina se combina con el picrato. Esta reacción es inespecífica, ya que existen interferencias positivas y negativas con otros cromógenos sobrestimando o subestimando el valor de la creatinina.

Más tarde, en algunos laboratorios se comenzó a utilizar un método de medición de la creatinina plasmática llamado método enzimático (ME), que es más específico y preciso, y no presenta interferencias marcadas con otras sustancias.⁷ Con este nuevo método se realizó una nueva correlación en el año 2009 (llamado *bedside*, al lado de la cama del paciente) mediante el cual se adecuó la *k* a 0,413.⁸

Hoy en día, en varios centros asistenciales incluido el nuestro, la creatinina se determina por un tercer método conocido como método colorimétrico cinético compensado (MCCC), también llamado método de Jaffe cinético, el cual minimiza las interferencias del MCJ.⁹

Lamentablemente existen hasta ahora escasos estudios en la literatura acerca del valor de *k* sugerido para estimar el FG con el MCCC.¹⁰⁻¹³ En resumen, existen tres métodos para dosar la creatinina plasmática, que deberían utilizar diferentes valores de *k* para estimar el FG según la fórmula de Schwartz. Para el MCJ, se utiliza, desde 1976, una *k* de 0,55,⁵ para el ME, desde 2009, una *k* de 0,413,⁸ y para el MCCC no existe una sugerencia fuerte respecto a la *k* adecuada.¹¹

En nuestro hospital, desde el año 2010 se emplea el MCCC. Se observa, en la práctica

cotidiana, una sobrestimación del FGe al usar la *k* = 0,55 y una subestimación al usar un valor de 0,413 (se considera el ClCr mc como el *gold standard*).

OBJETIVOS

- Investigar cuál es el valor de *k* que se adecua al método de cuantificación usado en nuestro laboratorio (MCCC) en pacientes menores de 18 años, validando el modelo matemático preexistente propuesto por Schwartz en 1976.
- Evaluar la correlación entre el FGe y el ClCr mc, utilizando el nuevo valor de *k* obtenido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y correlacional desarrollado entre el 1 de julio de 2017 y el 30 de enero de 2018. Nuestra hipótesis inicial fue que ninguno de los valores de *k* propuestos hasta ahora permite estimar con mayor exactitud el FG cuando se mide la creatinina plasmática mediante el MCCC.

Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 3 y 18 años que tenían FG normal o en cualquier estadio de enfermedad renal crónica (ERC), con control de esfínteres, atendidos por la Sección de Nefrología del Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Profesor A. Posadas.

Se excluyeron pacientes desnutridos según los parámetros de la Sociedad Argentina de Pediatría¹⁴ y con diagnóstico de mielomeningocele.

Se eliminaron aquellos participantes que no realizaron todos los laboratorios solicitados o no efectuaron una adecuada recolección de la orina de 24 horas; para ello utilizamos el cálculo de la excreción urinaria diaria de creatinina por kilogramo de peso (CrU/kg/día) tomando como valores referenciales los comprendidos entre los percentilos 5 y 95 según la edad y el sexo.¹⁵

Las variables analizadas fueron: sexo, peso, talla, creatinina plasmática y ClCr mc (expresado en ml/min/1,73 m²). La creatinina plasmática fue cuantificada por el método Jaffe modificado (cinético colorimétrico compensado) y procesada en un autoanalizador Cobas 6000 C501[®] (Roche, Basilea; este test ha sido estandarizado frente al método de referencia de dilución isotópica-espectrometría de masas (ID/MS, por su sigla en inglés). Las otras variables necesarias para calcular el ClCr mc según la fórmula antes descripta⁴ fueron la creatinina urinaria, medida por el método Jaffe cinético, y el volumen urinario

total, corregido para una superficie de 1,73 m². La superficie corporal fue determinada según la fórmula de DuBois.¹⁶

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento o asentimiento informado, según correspondiera.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0[®] y el complemento XLSTAT 2018.2[®].

Dado el modelo multivariado con nueve variables regresoras, se ingresó al protocolo un mínimo de 90 pacientes. Las variables continuas se expresaron como media o mediana de acuerdo a su distribución, con sus respectivas desviaciones estándares (DE) o rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos o relativos (porcentajes).

Se realizaron dos modelos de regresión lineal:

- **Modelo 1:** talla/Cr pl. y CICr mc para 1,73 m² de superficie corporal.⁵

- **Modelo 2:** FG estimado por fórmula (con nueva *k* hallada) y CICr mc para 1,73 m². Realizadas las correlaciones, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y el coeficiente de determinación (*r*²).

RESULTADOS

Durante el estudio se incluyeron 242 pacientes, de los cuales se eliminaron 58 (31 %): 38 por tener los resultados de laboratorio pendientes y 20 por recolección inadecuada de la orina de 24 horas. De los 184 pacientes estudiados (Tabla 1), 92 (50 %) eran varones y 23 eran mayores de 13 años.

La mediana de edad fue 10,5 años (rango 3,2-18) con distribución no normal. Los diagnósticos más frecuentes entre los pacientes estudiados fueron uropatía y displasia (33,5 %) (Tabla 2).

De las variables estudiadas relacionadas con la función renal, la mediana de la creatinina plasmática fue 0,5 mg/dl, y el CICr mc mostró una distribución normal (Figura 1), con una media de 123 ml/min/1,73 m² (DE: 46,3 ml/min/1,73 m²). Observamos, además, que el 57 % de los pacientes (105 de 184) presentaron un CICr mc mayor de 90 ml/min/1,73 m² (Tabla 2).

Modelo 1: correlación entre el CICr mc y el índice talla/creatinina plasmática

Para evaluar la correlación entre el CICr mc y el índice talla/creatinina plasmática se realizó un modelo de regresión lineal univariado (modelo 1) a través del origen (sin término de intersección). Se consideró el CICr mc como variable dependiente o respuesta y el índice talla/creatinina plasmática como variable independiente o regresora.

Hallamos un coeficiente β no estandarizado (constante *k*) de 0,499; con un intervalo de confianza del 95 % (IC 95%) entre 0,482 y

TABLA 1. Características de la población estudiada (n = 184)

VARIABLES	DATOS
Número de pacientes	184
Edad (años): M (AI)	10,5 (5,8)
Varones: n (%)	92 (50)
Peso (kg): M (AI)	35,7 (24)
Talla (cm): M (AI)	139 (34)
SC (m ²): M (AI)	1,2 (0,6)
Cr pl. (mg/dl): M (AI)	0,5 (0,2)
CI Cr mc (ml/min/1,73 m ²): X (DE)	123 (46,3)

M: mediana, AI: amplitud intercuartilo, n: número, X: media, DE: desviación estándar, SC: superficie corporal, Cr pl: creatinina plasmática, CICr mc: *clearance* de creatinina medido corregido (ml/min/1,73 m²).

TABLA 2. Clasificación de los pacientes incluidos

Según el diagnóstico		Según estadio de enfermedad renal crónica Según CICr mc (ml/min/1,73 m ²)	
Diagnósticos	n (%)	Estadio*	N (%)
Uropatía y displasia	62 (33,5)	G1 (≥ 90)	149 (81)
Glomerulopatías	31 (17)	G2 (60-89)	17 (9,23)
Monorreno	23 (12,5)	G3 (30-59)	10 (5,43)
Hematuria	14 (7,5)	G4 (15-29)	8 (4,34)
Síndrome urémico hemolítico	12 (6,5)	G5 (< 15)	0 (0)
Hipertensión arterial	7 (4)		
Litiasis	6 (3)		
Infección del tracto urinario	4 (2)		
Otros:	25 (14)		

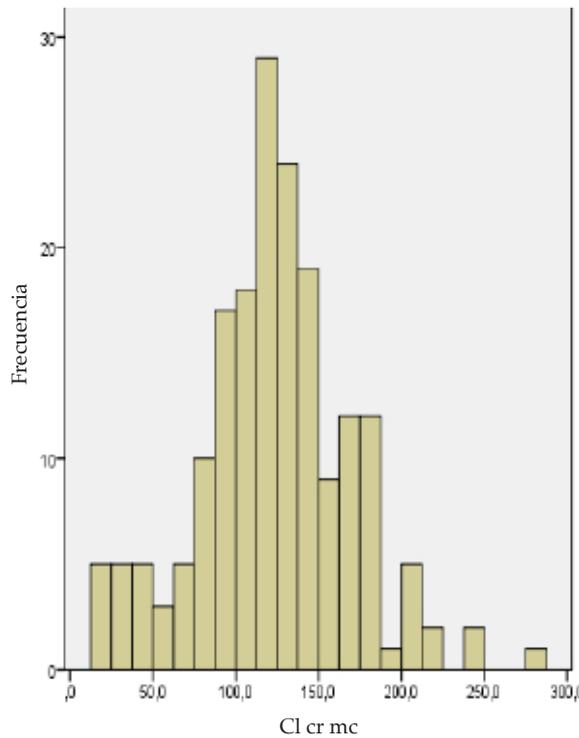
CICr mc: *clearance* de creatinina medido corregido.

0,515. Esta regresión presenta un índice de correlación de Pearson (r) de 0,974 y un $r^2=0,949$, demostrando la relación directa entre las variables estudiadas (Figura 2).

Modelo 2: correlación entre el CICr mc y el FGe con el valor nuevo de k

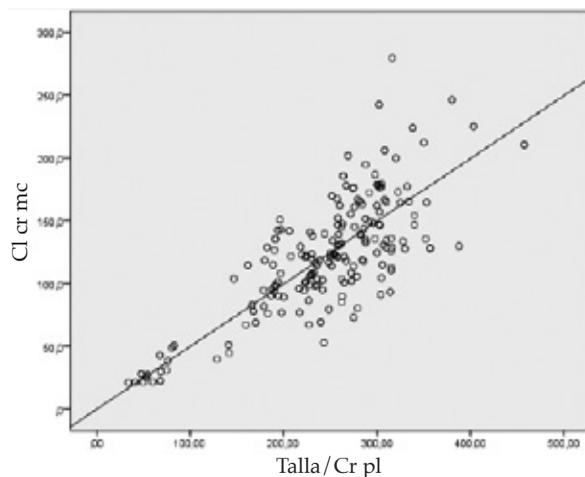
Para evaluar la correlación entre el CICr mc y el FGe utilizando el nuevo valor de k (0,499 x

FIGURA 1. Histograma de distribución del clearance de creatinina medido corregido en $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$



Se observa una media del CICr mc de $123 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ($n = 184$). Desviación estándar: $46,3 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$.
CICr mc: *clearance* de creatinina medido corregido ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$).

FIGURA 2. Correlación lineal entre la talla (cm)/creatinina plasmática (mg/dl) y el clearance de creatinina medido corregido ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)



Se observa un coeficiente β de 0,499 con $r = 0,974$ y $r^2=0,949$ ($n = 184$).
Cr pl: creatinina plasmática, CICr mc: *clearance* de creatinina medido corregido ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$).

talla/ creatinina plasmática) propuesto, se realizó un modelo de regresión univariado a través del origen. Se consideró el CICr mc como variable dependiente o respuesta y el índice FGe como variable independiente o regresora (Figura 3).

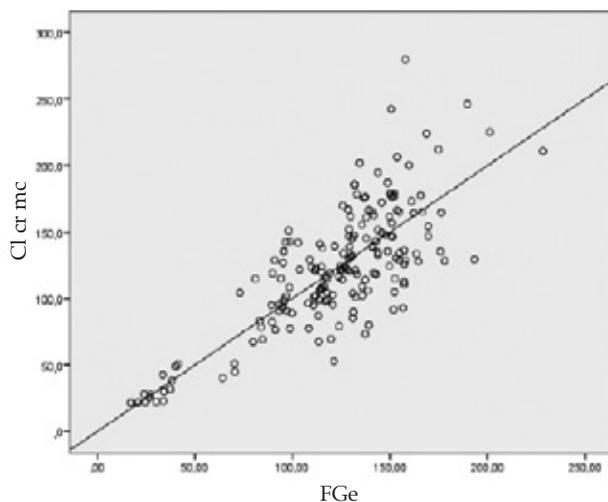
En este caso, el coeficiente β fue de 0,999 (IC95 %: 0,965-1,033). Nuevamente demostramos

una relación directa entre la variable dependiente y la independiente ($r = 0,974$ y $r^2 = 0,949$).

Comparación entre medianas del CICr mc y el FGe utilizando el nuevo valor de k

Si se compara la mediana del FGe (129 ml/min/1,73 m²) utilizando la constante

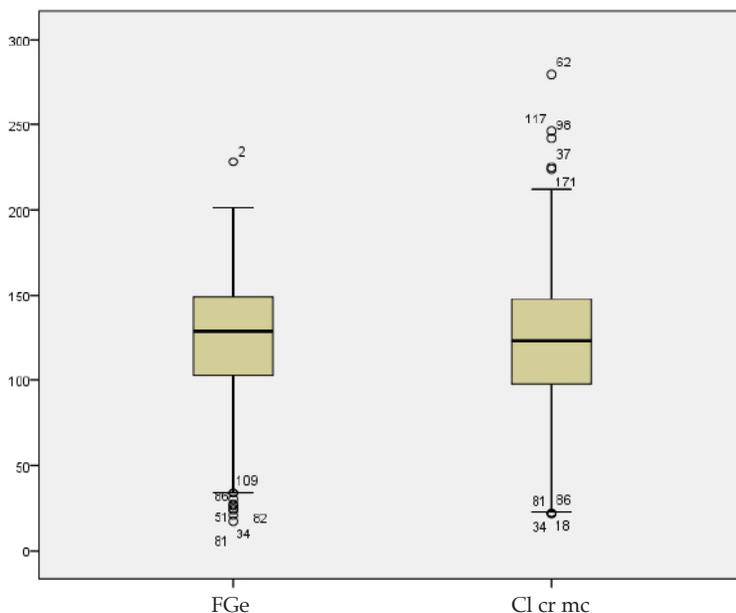
FIGURA 3. Correlación lineal entre el filtrado glomerular estimado (con un valor de $k = 0,499$) y el clearance de creatinina medido corregido



Se observa un coeficiente β de 0,999, con $r = 0,974$ y $r^2 = 0,949$ ($n = 184$).

FGe: filtrado glomerular estimado, ClCr mc: *clearance* de creatinina medido corregido (ml/min/1,73 m²).

FIGURA 4. Diagrama de caja: comparación entre medianas del filtrado glomerular estimado (usando un valor de $k = 0,499$) y el clearance de creatinina medido corregido



Se observa una mediana del FGe y del ClCr mc de 128,9 y 123 ml/min/1,73 m², respectivamente.

FGe: filtrado glomerular estimado, ClCr mc: *clearance* de creatinina medido corregido (ml/min/1,73 m²).

encontrada para el método colorimétrico cinético compensado, con la del CICr mc ($123 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (Figura 4) observamos una sobrestimación del FGe de $5,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Comparación entre las medianas de estimación del FGe utilizando los diferentes valores de k

Si en nuestra población se utilizaran en las fórmulas de estimación del FG los dos valores de la constante k previamente sugeridas por Schwartz^{5,8} en nuestro grupo de pacientes, se observaría: una sobrestimación de $13,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ con la k de 0,55 (MCJ) y una subestimación de $22,22 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ con la k de (0,413).

DISCUSIÓN

Los pediatras y nefrólogos infantiles siempre han calculado el FGe utilizando la talla. Sin embargo, luego de la modificación del método de cuantificación de la creatinina plasmática, observamos una amplia variabilidad de los niveles del FGe según se utilice el valor de k adecuado al MCJ o al ME. Estas discordancias podrían afectar la decisión correcta y rápida de un tratamiento según el nivel de FGe, por ejemplo, en un paciente con lesión renal aguda para ajustar la dosis de la medicación.

La determinación de creatinina sérica se basa en la reacción de Jaffe, cuyas ventajas son la simplicidad del análisis y su bajo costo, pero su principal inconveniente es la falta de especificidad con interferencias, tanto positivas como negativas. Para minimizar las interferencias, el método colorimétrico cinético compensado presenta tres modificaciones: a) realiza una lectura cinético-colorimétrica, b) realiza un blanco de muestra (para disminuir la interferencia negativa por la bilirrubina), y c) introduce un factor de corrección negativo de $-0,3 \text{ mg/dl}$ (para minimizar la interferencia positiva de los pseudocromógenos como las proteínas, glucosa, ácido ascórbico, cetoácidos, ácido úrico, entre otras). Esta compensación asume que la interferencia es constante en todas las muestras, y que puede ser excesiva en aquellos pacientes con tasa de producción de creatinina baja y la presencia de pseudocromógenos variable, como ocurre en la población pediátrica.¹⁷

El MCCC utilizado ha sido estandarizado frente al método de ID/MS. La estandarización del método permite disminuir las diferencias entre los valores de creatinina obtenidos por distintos métodos y su impacto en los resultados

de FG obtenidos mediante una ecuación.

En pediatría, la ecuación más utilizada desde el año 1976 es la de Schwartz, que utiliza la creatinina plasmática, la talla del paciente y una constante (k); la elección de esta última depende del método utilizado para la medición de la creatinina y de la población en estudio.

Para los métodos de Jaffe sin trazabilidad a IDMS se utiliza un valor de $k = 0,55$; y para los ME con trazabilidad a IDMS, se utiliza un valor de $k = 0,413$.¹⁷

Schwartz realizó varios estudios; en el año 1976 evaluó 186 pacientes con medición de creatinina plasmática mediante el MCJ y FG entre 10 y $140 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, y no encontró diferencias entre sexos ni entre pacientes prepuberales o pospuberales utilizando el mismo valor de k .⁵ En un estudio posterior, el mismo autor determinó diferentes constantes de acuerdo a la edad y el sexo; definió un valor de k para adolescentes varones y mujeres de $0,7$ y $0,55$, respectivamente.¹⁸ En el 2009,⁸ Schwartz modificó la constante ($k = 0,413$) debido al cambio en el método utilizado para la cuantificación de creatinina (ME) e incluyó pacientes con CICr mc entre 15 y $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. En el año 2016 se propuso una modificación de dicha fórmula basada en la normalización de la creatinina sérica utilizando un coeficiente (Q) obtenido de la mediana de la creatinina plasmática en una población sana para la edad y el sexo utilizando el método enzimático, por lo cual no es aplicable a nuestra población ni nuestro método de cuantificación de creatinina plasmática.¹⁹ En 2019 se cuestionó la fórmula adecuada para calcular el FGe en adolescentes y adultos jóvenes⁸ propuesta por las guías KDIGO.^{20,21}

Nuestro estudio fue realizado en una población con un rango más amplio de función renal que la de los pacientes inicialmente estudiados por Schwartz⁵ y además más de la mitad (57 %) tenía CICr mc dentro de valores referenciales, con una pequeña proporción de niños (18 %) con ERC avanzada ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Posteriormente, pocos trabajos han analizado la correlación entre FGe y CICr mc con el MCCC.¹⁰⁻¹³

En el 2012, Hari también utilizó el MCCC para la cuantificación de la creatinina plasmática. Los pacientes de ese estudio no solo tenían una mediana de CICr mc más baja que los incluidos en el presente trabajo ($85,5$ versus $123 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), sino que además ellos encontraron un valor de k diferente ($0,42$ versus $0,499$) y un

r^2 menor (0,61 versus 0,949) comparado con nuestros hallazgos.¹¹

Un consenso del año 2014 propone que el valor de k debería ser adaptado localmente debido a la gran variación entre laboratorios en cuanto al método de determinación de la creatinina.³ De acuerdo con esto, nosotros sugerimos utilizar el valor de k de 0,499 cuando la creatinina plasmática se mide con el MCCC.

Al estimar el FG utilizando este nuevo valor de k , intentamos evaluarlo en distintos subgrupos de estudio, y observamos una subestimación en varones mayores de 13 años y una sobrestimación en pacientes con ERC avanzada con respecto al ClCr mc. Por lo tanto, creemos que, dadas las características de la población estudiada, deberíamos en un futuro planificar un nuevo estudio que incluya mayor número de pacientes adolescentes con ClCr mc menor a 60 ml/min/1,73 m², para extraer conclusiones más apropiadas para estos subgrupos.

Al comparar el FGe con el ClCr mc cuando utilizamos el valor de k de 0,499, observamos una leve sobrestimación del FGe de 5,8 ml/min/1,73 m².

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que utilizamos como *gold standard* del FG al ClCr mc, sabiendo que sobrestima entre el 10 y 20 % del verdadero valor de la función renal como consecuencia de la secreción tubular de creatinina, la que es aún mayor en pacientes pediátricos con caída del FG.¹

Respecto al método estadístico utilizado, y pese a la excelente correlación que presentan las variables relacionadas y estudiadas, nos encontramos con las mismas dificultades que tuvieron los trabajos originales de Schwartz y su grupo: las variables analizadas no presentan normalidad ni homocedasticidad en su distribución. Es por ello que las conclusiones extraídas a partir de esta correlación deben ser evaluadas en el contexto clínico, ya que carecen de la especificidad que supone una correlación lineal pura.

CONCLUSIÓN

Según este estudio el valor de la constante que permite estimar el filtrado glomerular cuantificando la creatinina plasmática con el método colorimétrico cinético compensado es de 0,499. ■

REFERENCIAS

1. National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation,

- classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 3:1-150.
3. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Fraga Rodríguez GM, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80(5):326.e1-13.
4. Arant BS Jr, Edelmann CM Jr, Spitzer A. The congruence of creatinine and inulin clearances in children: use of the Technicon AutoAnalyzer. *J Pediatr.* 1972; 81(3):559-61.
5. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976; 58(2):259-63.
6. Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure im normalen Harn erzeugt, und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Zeitschrift für Physiologische Chemie.* 1886; 10(5):391-400.
7. Moss GA, Bondar RJ, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem.* 1975; 21(10):1422-6.
8. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(3):629-37.
9. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine-current status and future goals. *Clin Biochem Rev.* 2006; 27(4):173-84.
10. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(12):1373-9.
11. Hari P, Biswas B, Pandey R, Kalaivani M, et al. Updated height- and creatinine-based equation and its validation for estimation of glomerular filtration rate in children from developing countries. *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16(5):697-705.
12. Hellerstein S, Berenbom M, DiMaggio S, Erwin P, et al. Comparison of two formulae for estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(7):780-4.
13. De Souza VC, Rabilloud M, Cochat P, Selistre L, et al. Schwartz formula: Is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One.* 2012; 7(12):e53439.
14. Comité nacional de crecimiento y desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3er ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
15. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(3):561-9.
16. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry tenth paper a formula to estimate the appropriate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med (Chic).* 1916; 17(6_2):863-71.
17. De los Ríos Carrasco MJ, Montañés Bermúdez R, Gràcia García S. Estandarización de los procedimientos de medida de creatinina: estado actual. *Rev Lab Clin.* 2012; 5(2):87-101.
18. 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.
19. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Eber N, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(5):798-806.
20. Pottel H, Björk J, Bökenkamp A, Berg U, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int.* 2019; 95(5):1234-43.
21. Mian A, Schwartz G. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24(6):348-56.