

# Estudio HAURTXO. Valoración de creatininemia, creatininuria y aclaramiento de creatinina en niños normales

M. A. Urbietta, M. Arriola, A. Garrido, B. Ugarte y R. Areses

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián.

## RESUMEN

Hemos estudiado 521 niños, de 3 a 14 años, de los cuales 361 recogieron orina de 24 horas. Obtuvimos los valores de referencia de la creatininemia, de la creatininuria y del aclaramiento de creatinina. Se comprobó que la creatininemia variaba significativamente a lo largo del crecimiento, sin que hubiese diferencias entre sexos. La creatininuria se debe expresar en mg/kg/24 h, dado que es la forma de expresión que anula las diferencias entre sexos y disminuye muy importantemente las variaciones con la edad.

El aclaramiento de creatinina también varía con la edad y no con el sexo. Sus valores de referencia se distribuyeron en dos grupos de edad diferentes entre sí.

Palabras clave: **Creatininemia. Creatininuria. Aclaramiento de creatinina. Valores de referencia en niños.**

## REFERENCE VALUES OF PLASMA AND URINE CREATININE AND CREATININE CLEARANCE IN NORMAL CHILDREN

### SUMMARY

We report reference values of plasma and urine creatinine and creatinine clearance for children between 3 and 14 years of age, based on observations in 521 children for plasma creatinine and 361 for creatinine clearance.

Plasma creatinine increased through childhood; there was no difference between the sexes. Urine creatinine should be expressed in mg/kg/24 h since this abolishes the difference between the sexes and diminishes the increase with age.

Creatinine clearance increases with age and there was no difference between the sexes. The reference values for creatinine clearance in children are presented in two age groups which differ significantly.

Key words: **Plasma creatinine. Urine creatinine. Creatinine clearance. Reference values in children.**

Recibido: 16-IV-1991.  
En versión definitiva: 31-V-1991.  
Aceptado: 2-VI-1991.

Correspondencia: M. A. Urbietta.  
Sección de Nefrología Pediátrica.  
Hospital Materno-Infantil Nuestra Señora de Aránzazu.  
Avda. Dr. Beguiristán, s/n.  
20014 San Sebastián.

**Introducción**

En la práctica clínica es necesario disponer de un método rápido, simple y asequible para valorar adecuadamente el GFR en niños. Hasta la actualidad son varios los procedimientos utilizados<sup>1-3</sup>. Sin embargo, la mayoría, aunque precisos, son engorrosos para el uso clínico rutinario. Un método simple que es utilizado con frecuencia es el aclaramiento de creatinina (Ccr) en orina de 24 horas<sup>4-8</sup>.

El contenido de este trabajo incluye los valores de referencia en nuestra población infantil normal de la creatinemia (Pcr), de la creatinuria (Ucr) y del Ccr.

**Pacientes y métodos**

La procedencia de los niños analizados era la consulta externa de Cirugía Infantil de nuestro hospital, adonde acudían para ser sometidos a intervenciones menores (hernias, fimosis, etc.), o se trataba de hermanos sanos de niños que, por padecer patología renal diversa, estaban siendo controlados en la consulta externa de Nefrología Pediátrica. Para incluir a un niño en el estudio debía cumplir los siguientes criterios de normalidad: ausencia de enfermedad renal o sistémica, exploración clínica y tensión arterial normal, tira reactiva (Combur 8, Boehringer) en orina negativa y screening bioquímico y hematológico normales.

El estudio se realizó en la Sección de Nefrología Pediátrica en régimen ambulatorio. El día anterior a acudir al hospital se instruía a la madre en la recogida de orina de 24 horas. Al día siguiente, al finalizar la recogida de orina, se hacía una extracción de sangre en ayunas. En todos los casos, la dieta fue libre y se obtuvo el consentimiento familiar correspondiente. Para corroborar que una orina estaba bien recogida, la diferencia entre el Ccr y el GFR estimado mediante la fórmula de Schwartz no podía ser superior a 30.

El número total de niños que se incluyeron en el estudio fue de 521, de los cuales 361 disponían de orina de 24 horas. Inicialmente se dividieron en grupos según la edad, de año en año, de los 3 a 14 años, ambos inclusive, quedando así constituidos 11 grupos (tabla I).

Tanto en sangre como en orina se determinaron: Cr, Na y K. La creatinina se analizó por el método cinético de Jaffé en un analizador Astra 4<sup>9-11</sup>. El Na y K fueron determinados en un fotómetro de llama IL-743. Todas las técnicas analíticas fueron sometidas a un control de calidad externo e interno (Dade), presentando unos coeficientes de variación del 4,8, 1 y 1,9 % para Cr, Na y K, respectivamente.

La Pcr se expresó en mg/dl. Las formas de expresión de la Ucr fueron: mg/24 h, mg/kg/24 h; el aclaramiento de creatinina (Ccr) se expresó en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Para realizar el estudio estadístico<sup>12</sup> de los datos fue utilizado un ordenador IBM-PC con la ayuda de un progra-

**Tabla I.** Distribución de la muestra según edad y sexo

Edad (años)	V	H	n
3	49	15	64
4	30	15	45
5	31	17	48
6	37	18	55
7	31	18	49
8	29	18	47
9	20	16	36
10	27	15	42
11	29	18	47
12	19	15	34
13-14	20	26	46
<b>Total</b>	<b>330</b>	<b>191</b>	<b>521</b>

ma estadístico Microstat. Los valores de las distintas formas de expresión de la Pcr y de la Ucr fueron separados por sexos en cada grupo de edad. La comparación de medias entre los grupos de comportamiento paramétrico (Ucr y Ccr) se realizó mediante la t de Student. Cuando el comportamiento no era paramétrico se utilizó el test de Mann-Whitney (Pcr). Para el estudio de las variaciones de los distintos parámetros de la creatinina con la edad se utilizó el método de los mínimos cuadrados, con lo que se calcularon los coeficientes de correlación<sup>12</sup>. La comparación de las rectas de regresión según el sexo se realizó mediante el análisis de la covarianza<sup>12</sup>. Al estudiar la Ucr en mg/kg/24 h, y el Ccr, los grupos iniciales de edad se reagruparon una vez identificados los grupos no diferentes estadísticamente.

**Resultados**

Al estudiar la Pcr en cada grupo de edad y en ambos sexos por separado, comprobamos que si bien había diferencias significativas con la edad (fig. 1 y tabla II), no las

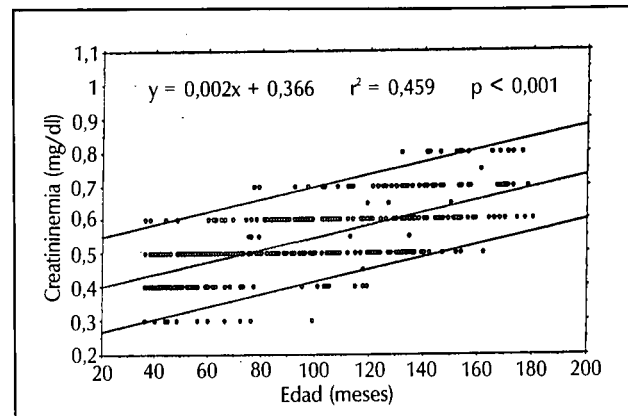


Fig. 1.—Variación de la creatinemia (mg/dl) con la edad en niños de 3 a 14 años. Bandas de predicción (90 % de la población) para la recta de regresión.

**Tabla II.** Valores de creatinemia (mg/dl) según la edad en niños desde los 3 a los 14 años

Grupos de edad (años)	n	$\bar{x}$ mg/dl	DS	Valor máximo $\bar{x} + 2 DS$	Valor mínimo $\bar{x} - 2 DS$
3-4 .....	64	0,443	0,077	0,60	0,30
4-5 .....	45	0,460	0,065	0,59	0,33
5-6 .....	47	0,478	0,077	0,63	0,32
6-7 .....	56	0,504	0,075	0,65	0,35
7-8 .....	49	0,544	0,057	0,66	0,43
8-9 .....	48	0,548	0,089	0,73	0,37
9-10 .....	37	0,558	0,082	0,72	0,39
10-11 .....	41	0,589	0,075	0,74	0,44
11-12 .....	48	0,609	0,090	0,79	0,43
12-13 .....	35	0,650	0,084	0,82	0,48
13-15 .....	47	0,673	0,093	0,86	0,49

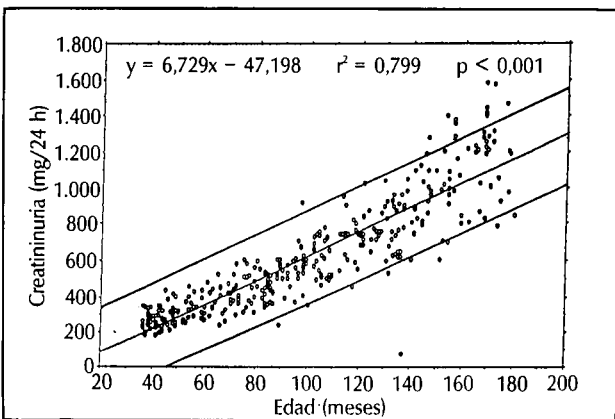
había en cuanto al sexo. Así, las rectas de regresión en varones y hembras por separado son:

Varones: Pcr (mg/dl) =  $0,36 + 0,0019 \text{ edad (meses)}$   
 $r = 0,69; n = 330; p < 0,001$

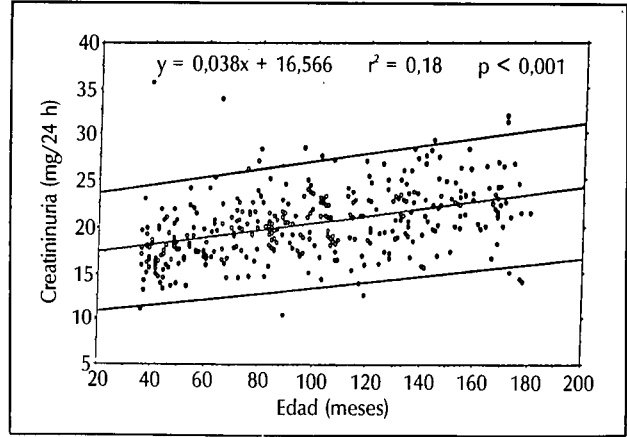
Hembras: Pcr (mg/dl) =  $0,37 + 0,0018 \text{ edad (meses)}$   
 $r = 0,66; n = 191; p < 0,001$

Al comparar las dos rectas entre sí mediante el análisis de la covarianza no se apreciaron diferencias entre ellas ( $p > 0,05$ ).

La Ucr expresada en mg/24 h muestra una variación significativa tanto con la edad (fig. 2) como con el sexo (análisis de la covarianza  $p < 0,001$ ). Cuando la Ucr se expresa en mg/kg/24 h, observamos que, igual que con la Pcr, no hay diferencias con respecto al sexo (análisis de la covarianza  $p > 0,05$ ), pero sí con la edad (fig. 3). En la tabla III se reflejan los valores correspondientes a los grupos de edad que presentaban diferencias significativas entre ellos.



**Fig. 2.**—Variación de la creatinuria (mg/24 h) con la edad en niños de 3 a 14 años. Bandas de predicción (90% de la población) para la recta de regresión.



**Fig. 3.**—Variación de la creatinuria (mg/kg/24 h) con la edad en niños de 3 a 14 años. Bandas de predicción (90% de la población) para la recta de regresión.

**Tabla III.** Valores de referencia de la creatinuria (mg/kg/24 h) en niños de 3 a 14 años. Grupos de edad

Grupos de edad (años)	n	$\bar{x}$ (mg/kg/24 h)	DS	Límite superior de normalidad $\bar{x} + 2 DS$	Límite inferior de normalidad $\bar{x} - 2 DS$
3-4 .....	79	17,87*	3,19	24,25	11,49
5-7 .....	97	19,88*	3,20	26,28	13,48
8-10 .....	86	20,73*	3,30	27,33	14,13
11-14 .....	97	22,51*	3,51	29,53	15,49

\* Grupos significativamente diferentes,  $p < 0,01$ .

En el estudio del Ccr encontramos de nuevo diferencias significativas con la edad (fig. 4), pero no en cuanto al sexo. Así, las rectas de regresión en varones y hembras por separado son:

Varones: Ccr (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) =  $110,14 + 0,16 \text{ edad (meses)}$   
 $r = 0,31; n = 252; p < 0,01$

Hembras: Ccr (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) =  $97,69 + 0,24 \text{ edad (meses)}$   
 $r = 0,47; n = 109; p < 0,01$

Tras aplicar el análisis de la covarianza a las dos rectas no se encontraron diferencias significativas entre ellas.

Los valores de Ccr se distribuyeron en dos grupos de edad estadísticamente diferentes (tabla IV).

**Discusión**

Todavía no disponemos de un procedimiento idóneo para valorar de forma exacta el filtrado glomerular en pe-

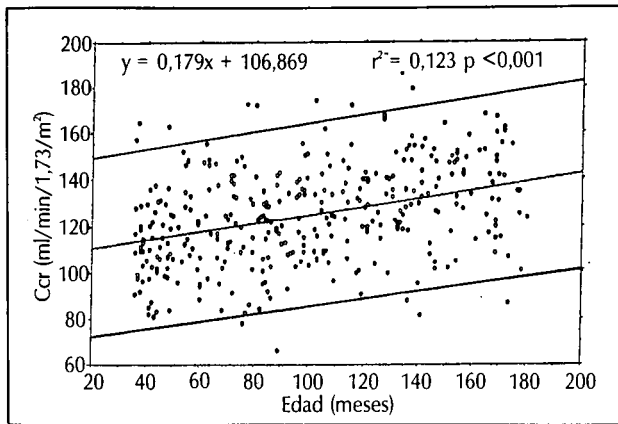


Fig. 4.—Variación del aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con la edad en niños de 3 a 14 años. Bandas de predicción (90% de la población) para la recta de regresión.

**Tabla IV.** Valores de referencia del aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en niños de 3 a 14 años. Grupos de edad

Grupos de edad (años)	n	$\bar{x}$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	DS	Límite superior de normalidad $\bar{x} + 2 DS$	Límite inferior de normalidad $\bar{x} - 2 DS$
3-7 .....	176	117,4*	19,72	157	78
8-14 .....	183	131,6*	19,74	172	92

\* Grupos significativamente diferentes, p < 0,01.

diatría. El Ccr, aunque relativamente sencillo, sobrevalora el GFR, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>13-15</sup>. Debido a la dificultad inherente a la recogida de orina de 24 horas, sobre todo en niños, algunos autores han utilizado la Pcr para estimar de forma aproximada el GFR<sup>16-21</sup>, dado que su relación es inversa. Sin embargo, esta relación no es simple durante el período de crecimiento, puesto que con valores comparables de función renal, la Pcr aumenta con la edad. Schwartz propuso estimar el GFR a partir de la talla corporal y de la Pcr<sup>22-25</sup>.

La eliminación de creatinina por orina se ha utilizado también como parámetro para estimar la masa muscular relativa en niños, detectando de esta manera estados de malnutrición<sup>26</sup>.

El método cinético de Jaffé, que es el que hemos utilizado para determinar la creatinina tanto en sangre como en orina<sup>9</sup>, es el de uso más extendido y no ha sido superado en exactitud por métodos más recientes, como, por ejemplo, los enzimáticos<sup>11</sup>. El método tiene una buena precisión a niveles bajos de creatinina y no presenta interferencias con la bilirrubina no conjugada y la hemoglobina. Las interferencias con la acetona, acetoacetato y piruvato sólo son significativas a altas concentraciones<sup>20</sup>.

Por todo lo dicho, y teniendo en cuenta que en nuestro medio seguimos utilizando el Ccr para valorar el GFR,

hemos obtenido los valores de referencia de la Pcr, de la Ucr y del Ccr en los niños de nuestro entorno.

Los valores de Pcr varían de forma similar (fig. 1 y tabla II) a los publicados por Schwartz<sup>25</sup>. Dicho autor, demuestra diferencias significativas entre ambos sexos a partir de los 18 años. El que nosotros no hayamos encontrado estas diferencias se debe a que la edad máxima de nuestros niños es la de 14 años.

La Ucr expresada en mg/24 h varía con la edad y con el sexo (fig. 2). La mejor forma de expresión de la Ucr es mg/kg/24 h, ya que anula las diferencias en cuanto al sexo y disminuye más importamente las variaciones con la edad (fig. 3 y tabla III).

El Ccr expresado en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en orina de 24 horas, igual que en el caso anterior, varía con la edad y no con el sexo. Al final hemos puesto de manifiesto la existencia en nuestra población de dos grupos de edad significativamente diferentes (fig. 4 y tabla IV).

Hemos obtenido con este trabajo unos valores de referencia dotados de mayor significación estadística, lo que nos permite en la actualidad mejorar la precisión de la valoración de la función renal.

#### Agradecimiento

Este trabajo ha contado con la ayuda de una Beca de Investigación del Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco.

Agradecemos la colaboración desinteresada del Servicio de Cirugía Pediátrica de este Hospital, así como la ayuda técnica prestada por las señoritas Teresa Mingo, Inmaculada González, Lourdes Liceaga y Lucía Montoya.

#### Bibliografía

- Dodge WF, Travis LB y Daeschner CW: Comparison of endogenous creatinine clearance with inulin clearance. *Amer J Dis Child* 113:683-692, 1967.
- Ash JM, Antico UF y Gilday DL: Special considerations in the pediatric use of radionuclides for kidney stones. *Simm Nucl Med* 1982.
- Bäck SE, Ljumborg B, Nilsson-Ehle I, Varga O y Nilsson-Ehle P: Age dependence of renal function: clearance of iohexol and p-amino hippurate in healthy males. *Scand J Clin Lab Invest* 49:641-646, 1989.
- Berlyne GM: Endogenous creatinine clearance and the glomerular filtration rate. *Am Heart J* 70:143-144, 1965.
- Kassider JP: Clinical evaluation of kidney function. Glomerular function. *New Engl J Med* 285:385-389, 1971.
- Guignard JP, Torrado A, Feldman H y Gautier E: Assessment of glomerular filtration rate in children. *Helv Ped Act* 35:437-447, 1980.
- Rudd GD, Hull JH, Morris CR y Bryan CK: Estimating creatinine clearance in children: comparison of three methods. *Am J Hosp Pharm* 37:1514-7, 1980.
- Arant SA: Estimating glomerular filtration rate in infants. *J Ped* 104:890-893, 1984.
- Flores OR, Sun L, Vaziri ND y Miyada DS: Colorimetric rate method for the determination of creatinine as implemented by Beckman Creatinine Analyzer 2. *Am J Med Tech* 46:792-798, 1980.
- Narayanan S y Appleton HD: Creatinine: a review. *Clin Chem* 26:1119-1126, 1980.
- Van Lente F y Suit P: Assessment of renal function by serum creatinine and creatinine clearance. Glomerular filtration rate estimated by four procedures. *Clin Chem* 35:2326-2330, 1989.

12. Kleinbaum, Kupper y Muller: Applied regression analysis and other multivariable methods. PWS-KENT Publishing Company, Boston, 1988.
13. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN y Schwartz C: Creatinine clearance in renal disease: a reappraisal. *Brit Med J* IV, 11, 1969.
14. Lavender S, Hiltob PJ y Jones NF: The measurement of glomerular filtration rate in renal disease. *Lancet* II:1216, 1986.
15. Rosenbaum JL: Evaluation of clearance studies in chronic kidney disease. *J Chron Dis* 22:507, 1970.
16. Counaham R, Chantler C, Gazhali S, Kirkwood B, Rose F y Barrat TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 51:875-878, 1976.
17. Feldman H y Guidnard JO: Plasma creatinine in the first month of life. *Arch Dis Child* 57:123-126, 1982.
18. Rudd PT, Hughes EA, Placzer MM y Hodes DT: Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 58:212-215, 1983.
19. Trolfors B, Alestig K y Jagenburg R: Prediction of glomerular filtration rate, from changes in serum creatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 48:85-89, 1988.
20. Savory DJ: Reference ranges for serum creatinine in infants children and adolescents. *Ann Clin Biochem* 27:99-101, 1990.
21. Donckerwolcke Ramg, Sander PC, Can Stekelenburg GJ, Stoop JW y Tiddens Hawn: Serum creatinine values in healthy children. *Acta Paediatr Scand* 59:399-402, 1970.
22. Schwartz GJ, Haycock GB, Chir B y Spitzer A: Plasma creatinine and urea concentration in children: normal values for age and sex. *J Ped* 88:828-830, 1976.
23. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM y Spitzer A: Valoración simple del filtrado glomerular en el niño a partir de la talla corporal y de la creatinina plasmática. *Ped (esp.)* 2:119-122, 1976.
24. Schwartz GJ y Gauthier B: A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Ped* 106:522-526, 1985.
25. Schwartz GJ, Brion LP y Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatrics Clinics of North America* 34:3:571-591, 1987.
26. Viteri FE y Alvarado J: The creatinine height index: its use in the estimation of the degree of protein depletion and repletion in protein calorie malnourished children. *Ped* 46:696-706, 1970.