

CREATININA PLASMÁTICA MEDIDA POR MÉTODO ENZIMÁTICO Y ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR CON LA FÓRMULA *FULL-AGE-SPECTRUM*, EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA AMBULATORIA DE LA ARGENTINA

Bioq. Gisela Unger¹, Mg. Silvia Fabiana Benozzi¹, Prof. Dra. Graciela Laura Pennacchiotti^{1,2}

RESUMEN

Introducción: el método recomendado para la medición de creatinina plasmática (Cr) es el enzimático, que permite obtener la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) con la fórmula *Full-Age-Spectrum* (FAS) para todas las edades, al normalizar la TFGe con valores poblacionales de Cr. **Objetivos:** obtener valores poblacionales de Cr medida con un método enzimático y evaluar la fórmula FAS, en una población pediátrica ambulatoria de la Argentina, puesto que no existen publicaciones al respecto en nuestro país. **Material y métodos:** estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, por muestreo consecutivo. Se consideró la población pediátrica ambulatoria de 2 a 17 años que concurrió una sola vez, entre 07/2018 y 11/2021 al laboratorio del Hospital Municipal (Bahía Blanca, Argentina) con petición médica de Cr. Se evaluó la distribución poblacional de Cr. Se comparó FAS original (FAS-Belga) con FAS normalizada con valores locales de Cr (FAS-Local). **Resultados:** se estudiaron 2793 individuos. Los varones tuvieron un valor de Cr superior al de las mujeres a los 16 y 17 años. La TFGe fue menor con FAS-Local que con FAS-Belga [mediana (RI) mL/min/1,73 m²: 107,3 (22,9) vs. 117,0 (26,5); $p=0,0001$; $rbis=0,87$ (tamaño del efecto grande)]. Del análisis del gráfico de Bland-Altman y el índice de concordancia Kappa se obtuvo que FAS-Local no fue comparable con FAS-Belga. **Conclusiones:** los valores poblacionales de Cr, medida con un método enzimático, son los primeros en obtenerse en una población pediátrica ambulatoria argentina. Dichos valores son necesarios para aplicar FAS en la Argentina.

Palabras clave: Creatinina; Pruebas de función renal; Pediatría.

Medicina Infantil 2022; XXIX: 286 - 291.

ABSTRACT

Introduction: the recommended test for the measurement of plasma creatinine (Cr) is the enzymatic method, which allows calculating the estimated glomerular filtration rate (eGFR) with the *Full-Age-Spectrum* (FAS) equation for all ages, by normalizing the eGFR with population Cr values. **Objectives:** to obtain population Cr values measured with an enzymatic method and to evaluate the FAS equation in an pediatric outpatient population in Argentina, since there are no reports on this subject in our country. **Material and methods:** A descriptive, retrospective, cross-sectional, consecutive sampling study. The pediatric outpatient population aged 2 to 17 years who attended only once to the laboratory of the Municipal Hospital (Bahía Blanca, Argentina) between 07/2018 and 11/2021 with medical request for Cr measurement. The population distribution of Cr was evaluated. The original FAS (FAS-Belgian) was compared to FAS normalized with local Cr values (FAS-Local). **Results:** 2793 individuals were studied. Males had a higher Cr value than females at 16 and 17 years of age. The eGFR was lower with FAS-Local than with FAS-Belgian [median (IQR) mL/min/1.73 m²: 107.3 (22.9) vs. 117.0 (26.5); $p=0.0001$; $rbis=0.87$ (large effect size)]. Analysis of the Bland-Altman plot and the Kappa concordance index showed that FAS-Local was not comparable to FAS-Belgian. **Conclusions:** population Cr values, measured with an enzymatic method, are the first to be obtained in an Argentine pediatric outpatient population. These values are necessary to apply the FAS in Argentina.

Key words: Creatinine; Kidney function tests; Pediatrics.

Medicina Infantil 2022; XXIX: 286 - 291.

INTRODUCCION

La medición de creatinina plasmática (Cr) es fundamental para valorar la función renal y la detección de la enfermedad renal crónica (ERC), ya que a partir de este análisis se puede calcular la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) evitando los inconvenientes

¹ Cátedra Bioquímica Clínica I; Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia; Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca.

² Hospital Municipal de Bahía Blanca. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Graciela Laura Pennacchiotti - grapen@uns.edu.ar. Tel.: +54 (0291) 4595129.

San Juan 670, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

nientes de recolectar orina minutada, en particular en infantes de corta edad o aún incontinentes¹. Asimismo, la medición de Cr es utilizada para calcular la excreción fraccional de sodio, potasio, cloro y otros parámetros de interés clínico¹⁻⁴.

Pese a que la determinación de Cr es un análisis que se realiza desde hace unos cien años, aún hoy su medición presenta inconvenientes. El problema radica en la falta de estandarización o trazabilidad respecto del método de referencia *isotope dilution mass spectrometry* (IDMS) de los métodos de medición de Cr que tradicionalmente utilizan la mayoría de los laboratorios, los cuales presentan distintas interferencias metodológicas⁵.

Las principales interferencias de los tradicionales métodos basados en el principio de Jaffé son sustancias endógenas y exógenas particulares de la muestra de cada paciente, como hiperbilirrubinemia, glucosa, proteínas, piruvato, ácido hidroxibutírico, hipoalbuminemia, lipemia, hemólisis, y presencia de ciertas drogas (cefalosporinas, dobutamina, lidocaína), entre otras. Estas interferencias afectan más a los valores de Cr dentro de los intervalos de referencia que a los valores altos de Cr, y producen resultados de Cr en exceso o en defecto, que no reflejan su concentración real en la muestra^{5,6}.

La guía *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012 fue la primera en mencionar que los laboratorios deberían abandonar el uso de los métodos basados en el principio de Jaffé para reemplazarlos por métodos enzimáticos, que son menos susceptibles a las interferencias, e incorporar el cálculo de la TFGe con fórmulas diseñadas para esta metodología⁷. Esta recomendación es citada también en el documento multidisciplinario de consenso 2021 de la República Argentina para la evaluación de la función renal⁸. En el mismo se hace referencia al error por defecto en los resultados de Cr, en población pediátrica, cuando su medición se realiza con los métodos de Jaffé. Por otra parte, distintas sociedades científicas de laboratorios, como las de Croacia y España, recomiendan particularmente que en pediatría se utilice el método enzimático para medir Cr porque presenta menos interferencias en los valores bajos que se presentan en dicha población^{8,9}.

En la actualidad el método recomendado para la medición de Cr es el enzimático, que se encuentra estandarizado, presenta mayor especificidad que los métodos basados en el principio de Jaffé y es menos afectado por los interferentes⁵⁻⁹.

En pediatría se han desarrollado nuevas fórmulas para el cálculo de la TFGe con métodos estandarizados y enzimáticos, como la de *Schwartz-bedside* o *Schwartz-IDMS*⁹ y la novedosa fórmula *Full-Age-Spectrum* (FAS), propuesta por Pottel et al^{10,11}.

La fórmula FAS fue desarrollada y validada en función de la medición directa del filtrado glomerular en población belga y presenta ciertas ventajas res-

pecto de las otras fórmulas existentes. Una ventaja es que puede aplicarse en todos los grupos etarios, desde la niñez hasta la vejez, porque normaliza la TFGe con el valor de la mediana poblacional de Cr para cada edad y sexo¹¹. De esta manera, su aplicación evitaría las transiciones de fórmulas a lo largo de la vida, lo cual produce variaciones o discontinuidades en la TFGe que pueden causar confusión en la interpretación clínica. Un ejemplo de ello es cuando se produce la transición a los 18 años de la fórmula de Schwartz a la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)¹¹. Otra ventaja de la fórmula FAS en población pediátrica, es que no utiliza la talla para calcular la TFGe, como ocurre con la fórmula de Schwartz^{10,11}. Sus autores recomiendan validar esta fórmula en distintas poblaciones, para lo cual deberían determinarse con un método enzimático los valores de las medianas de Cr por edad y sexo en la población local en la cual se aplicará la fórmula¹¹.

En pediatría, a partir de los 2 años, es aplicable la clasificación de adultos para la ERC, que considera normales los valores de TFGe mayores de 90 mL/min/1,73 m², levemente disminuidos los valores entre 60 y 89 mL/min/1,73 m² y disminuidos los valores menores de 60 mL/min/1,73 m²⁷. Sin embargo, Pottel et al. sostienen que en esta población los valores de TFGe menores de 75 mL/min/1,73 m² pueden representar una alteración del filtrado glomerular y por ello requieren un seguimiento clínico¹².

En función del contexto planteado anteriormente, y dado que no existen publicaciones al respecto en Argentina, en este trabajo se establecieron los siguientes objetivos: obtener valores poblacionales locales de Cr medida con un método enzimático estandarizado, estratificado por edad y sexo, y comparar la TFGe obtenida con la fórmula FAS normalizada con los valores poblacionales belgas de Cr (FAS-Belga) vs. la fórmula FAS normalizada con los valores poblacionales locales de Cr (FAS-Local); en una población pediátrica ambulatoria de Bahía Blanca, Argentina.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, por muestreo consecutivo. Se incluyó la población pediátrica ambulatoria de 2 a 17 años que concurrió una sola vez^{13,14}, entre julio de 2018 y noviembre de 2021, al laboratorio del Hospital Municipal de Bahía Blanca con petición médica de Cr, entre otros análisis. El inicio del período de estudio corresponde a la fecha en que se implementó en el laboratorio el método enzimático para medir Cr. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Bioética del mencionado hospital. La base de datos se obtuvo del sistema informático del laboratorio, la misma fue anonimizada y de ella se consideraron los registros de sexo, edad (años) y valor de Cr (mg/dL).

En todo el período de estudio la determinación de Cr se realizó con el mismo método enzimático (Vitros 4600, Ortho Clinical Diagnostics), estandarizado y bajo control estadístico de la calidad. La población se estratificó por edad y sexo. Se excluyeron los individuos que presentaron valores extremos de Cr determinados en el análisis estadístico¹⁵.

El análisis estadístico se realizó con el programa *Statistical Package for Social Science* 15,0 (Chicago, IL, USA). Se utilizó la prueba χ^2 para comparar la proporción de varones y mujeres en cada grupo etario y la prueba Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de las variables por edad y sexo. Se consideró $p < 0,050$ como diferencia estadísticamente significativa.

La detección de valores extremos de Cr se realizó con los gráficos de cajas estratificados por edad y sexo¹⁶; se utilizó la prueba estadística no paramétrica U de Mann-Whitney para comparar las medianas de Cr por edad y sexo. Cuando se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de las medianas de Cr, se calculó el tamaño del efecto con el índice r_{bis} , el cual se interpretó según la clasificación de Cohen (pequeño: 0,10; moderado: 0,30; grande: 0,50)¹⁷.

Para cada individuo se calculó la TFGe con la fórmula FAS, según sus autores y utilizando los datos poblacionales locales obtenidos en el presente estudio:

- FAS-Belga (mL/min/1,73 m^2) = $107,3 / (\text{Cr}/\text{Qbelga})$, donde Qbelga es el valor de la mediana de Cr (mg/dL) obtenida en población belga, estratificado por edad y por sexo a los 15, 16 y 17 años¹¹.
- FAS-Local (mL/min/1,73 m^2) = $107,3 / (\text{Cr}/\text{Qlocal})$, donde Qlocal es el valor de la mediana de Cr (mg/dL) obtenida en la población estudiada, estratificado por edad y por sexo cuando la diferencia entre las medianas tuvo un tamaño del efecto moderado o grande.

Para la comparación de ambas variables se utilizó la prueba Wilcoxon para muestras pareadas, considerando los valores de r_{bis} anteriores para calcular el tamaño del efecto; el gráfico de Bland-Altman expresado como diferencia porcentual entre FAS-Belga y FAS-Local respecto de la TFGe promedio de ambas fórmulas y considerando un límite de concordancia (LC) aceptable de $\pm 10,0\%$ ^{8,18}; y el índice de concordancia Kappa para clasificar la TFGe en < 75 y < 90 mL/min/1,73 m^2 , usando la escala de Landi y Koch para evaluar la fuerza de la concordancia (Kappa): pobre ($\leq 0,20$), débil (0,21-0,40), moderada (0,41-0,60), buena (0,61-0,80), excelente ($\geq 0,81$)¹⁹.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 2804 individuos, de los cuales se excluyeron 11 (0,4%) por detectarse que presentaban valores extremos de Cr al estratificar por edad y sexo. La población estudiada

se conformó por 2793 individuos, 1301 varones y 1492 mujeres.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa, al estratificar por sexo, en los valores de las medianas de Cr a los 5, 6, 10, 12, 14, 15, 16 y 17 años, donde los varones tuvieron un valor de Cr superior al de las mujeres de la misma edad. Esta diferencia fue pequeña a los 6, 10 y 14 años; moderada a los 5, 12 y 15 años; y grande a los 16 y 17 años. Asimismo, cabe destacar que a partir de los 15 años la proporción de varones a los cuales se les solicitó Cr fue menor que la de las mujeres. Estos datos se observan en la Figura 1 y en la Tabla 1.

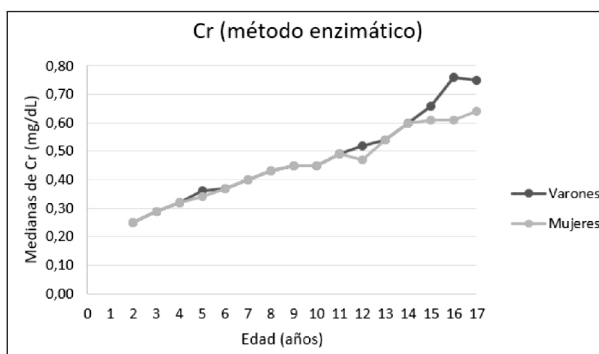


Figura 1: Valores de las medianas de Cr estratificados por edad y sexo, obtenidos con un método enzimático estandarizado, en la población estudiada. Cr: creatinina plasmática.

Los valores de Qlocal fueron más bajos que los publicados para la población belga, por lo que la mediana de la TFGe fue significativamente más baja con la fórmula FAS-Local que con la fórmula FAS-Belga [mediana (RI) mL/min/1,73 m^2 : 107,3 (22,9) vs. 117,0 (26,5); $p=0,0001$; $r_{bis} = 0,87$ (tamaño del efecto grande)]. Dichos resultados se observan en la Tabla 2 y en la Figura 2. En la Figura 3 se observa el gráfico de Bland-Altman que expresa la diferencia porcentual entre FAS-Belga y FAS-Local y cuyo análisis arrojó los siguientes resultados: un sesgo positivo significativo y en promedio de 8,3% (IC-95%: 8,2 – 8,4%), con un LC inferior de 1,2% (IC-95%: 0,9 – 1,4%) y un LC superior de 15,4% (IC-95%: 15,2 – 15,6%), superando este último valor el 10,0% considerado como LC aceptable; la regresión entre las variables presentó una pendiente de 0,012 (IC-95%: 0,006–0,019) lo que implica que dicho sesgo es proporcional, en el rango de valores de la TFGe de la población estudiada. Asimismo, se observó que ambas fórmulas presentaron un acuerdo moderado, según la escala de Landi y Koch, para clasificar individuos con $\text{TFGe} < 75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (Kappa: 0,47; $p=0,0001$) y con $\text{TFGe} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (Kappa: 0,60; $p=0,0001$).

TABLA 1: VALORES DE CR ESTRATIFICADOS POR EDAD Y SEXO, OBTENIDOS CON UN METODO ENZIMATICO ESTANDARIZADO, EN LA POBLACION ESTUDIADA.

Edad	Población (n=2793)			Cr (mg/dL)		
	Varones	Mujeres		Varones	Mujeres	
Años	n	n	p	Mediana (RI)	Mediana (RI)	p (rbis, TE)
2	64	80	0,182	0,25 (0,05)	0,24 (0,06)	0,732 (NA)
3	72	61	0,340	0,29 (0,07)	0,29 (0,07)	0,753 (NA)
4	72	66	0,610	0,32 (0,08)	0,32 (0,06)	1,000 (NA)
5	72	75	0,805	0,36 (0,08)	0,34 (0,06)	0,001 (0,26; moderado)
6	79	60	0,107	0,38 (0,10)	0,36 (0,08)	0,033 (0,18; pequeño)
7	66	72	0,610	0,40 (0,07)	0,39 (0,07)	0,416 (NA)
8	79	93	0,286	0,43 (0,08)	0,42 (0,09)	0,089 (NA)
9	79	75	0,747	0,45 (0,10)	0,45 (0,09)	0,881 (NA)
10	98	92	0,663	0,46 (0,10)	0,44 (0,09)	0,045 (0,14; pequeño)
11	91	92	0,941	0,49 (0,11)	0,48 (0,09)	0,357 (NA)
12	85	79	0,639	0,52 (0,09)	0,47 (0,11)	0,002 (0,25; moderado)
13	94	94	1,000	0,54 (0,13)	0,54 (0,14)	0,892 (NA)
14	89	97	0,557	0,61 (0,16)	0,59 (0,13)	0,028 (0,16; pequeño)
15	97	176	0,000	0,66 (0,19)	0,61 (0,13)	0,0001 (0,27; moderado)
16	122	183	0,000	0,76 (0,19)	0,61 (0,12)	0,0001 (0,52; grande)
17	42	97	0,000	0,78 (0,20)	0,64 (0,16)	0,0001 (0,51; grande)

Cr: creatinina plasmática. RI: rango intercuartílico. TE: tamaño del efecto. NA: no aplicable. Diferencia estadísticamente significativa: $p < 0,050$.

TABLA 2: VALORES DE Q UTILIZADOS PARA CALCULAR LA TFGGe CON FAS-BELGA Y FAS-LOCAL, EN LA POBLACION ESTUDIADA.

Edad	Varones Q (mediana de Cr, mg/dL)		Mujeres Q (mediana de Cr, mg/dL)	
	Qbelga*	Qlocal	Qbelga *	Qlocal
2	0,29	0,25	0,29	0,25
3	0,31	0,29	0,31	0,29
4	0,34	0,32	0,34	0,32
5	0,38	0,36	0,38	0,34
6	0,41	0,37	0,41	0,37
7	0,44	0,40	0,44	0,40
8	0,46	0,43	0,46	0,43
9	0,49	0,45	0,49	0,45
10	0,51	0,45	0,51	0,45
11	0,53	0,49	0,53	0,49
12	0,57	0,52	0,57	0,47
13	0,59	0,54	0,59	0,54
14	0,61	0,60	0,61	0,60
15	0,72	0,66	0,64	0,61
16	0,78	0,76	0,67	0,61
17	0,82	0,75	0,69	0,64

Cr: creatinina plasmática. FAS: Full-Age-Spectrum. TFGGe: tasa de filtrado glomerular estimado. *Datos publicados por Pottel et al 11.

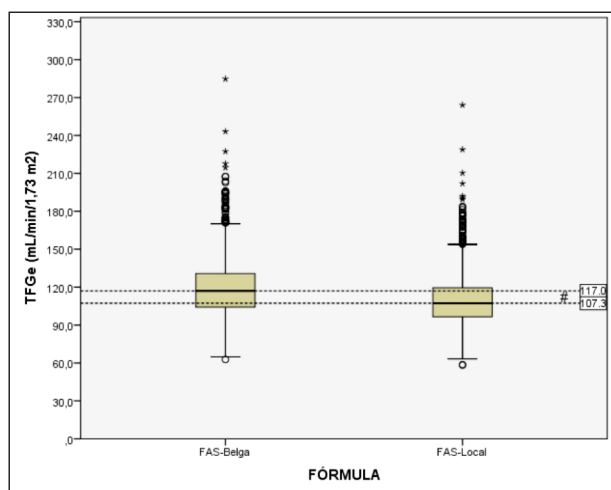


Figura 2: Valores de las medianas de la TFGe calculados con FAS-Belga y FAS-Local en la población estudiada. La línea punteada corresponde a las medianas para cada fórmula. #: se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$) y un tamaño del efecto grande ($r_{bis} = 0,87$). TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado. FAS: Full-Age-Spectrum.

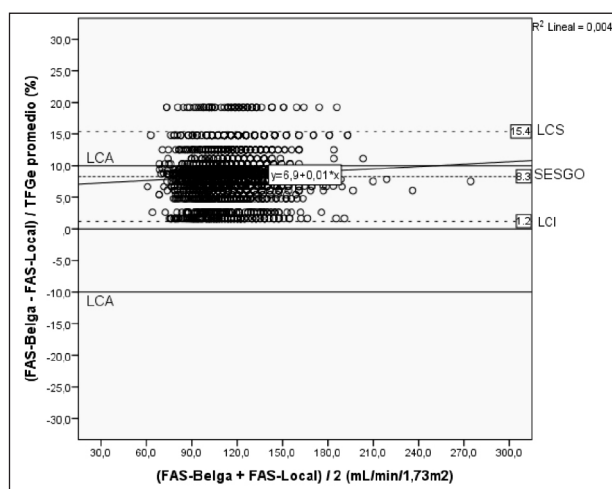


Figura 3: Gráfico de Bland-Altman expresado como la diferencia porcentual de la TFGe obtenida con FAS-Belga y con FAS-Local. Se observan los siguientes resultados: sesgo = 8,3 (IC-95%: 8,2-8,4; $p=0,0001$)%. LCI: límite de concordancia inferior = 1,2 (IC-95%: 0,9-1,4)%. LCS: límite de concordancia superior = 15,4 (IC-95%: 15,2-15,6)%. LCA: límite de concordancia aceptable = $\pm 10,0\%$. La línea oblicua representa la regresión entre las variables: $y = 0,012$ (IC-95%: 0,006-0,019; $p=0,0001$).

DISCUSION

El presente estudio es el primero en determinar valores locales de Cr medida con un método enzimático estandarizado, en una población pediátrica ambulatoria de la Argentina. Los valores de las medianas de Cr obtenidos en la población local estudiada fueron menores a los publicados en la

población belga en todas las edades. Por otra parte, se observó que la variable sexo influyó moderadamente en los valores de las medianas de Cr a los 5, 12 y 15 años; y marcadamente a los 16 y 17 años. En este sentido, la mayoría de los intervalos de referencia de Cr obtenidos en estudios poblacionales específicamente diseñados para ese fin, presentan una estratificación por sexo a partir de los 15 años^{5,6,11,20}. Si bien el objetivo de este estudio no fue obtener intervalos de referencia para Cr, los valores poblacionales obtenidos resultan ser orientativos y la continuidad de su estudio en el tiempo permitiría obtener una aproximación a dichos intervalos de referencia, frente a la carencia de los mismos. Por otra parte, el análisis de bases de datos de individuos ambulatorios representa una opción válida en pediatría para obtener intervalos de referencia indirectos, debido a la dificultad que caracteriza la toma de muestra sanguínea en esta población¹⁵.

Resulta de interés destacar que en este estudio no hubo diferencias significativas entre la cantidad de varones y mujeres incluidos en cada edad, hasta los 15 años. A partir de dicha edad, la población de varones con solicitud médica de Cr fue menor que la de las mujeres. Esto podría relacionarse con el hecho de que en la adolescencia y en la adultez los varones concurren menos que las mujeres al sistema de salud, por distintos factores socioculturales^{21,22}.

En cuanto a la aplicación de la fórmula FAS 11 para calcular la TFGe, se observó que los resultados obtenidos variaron considerablemente en función de la normalización utilizada en la ecuación. Cuando ésta se realizó con valores poblacionales locales se obtuvieron valores relativamente más bajos que con los valores poblacionales belgas, lo cual indica la necesidad de aplicar valores poblacionales locales para la utilización de esta fórmula en Argentina, dada la posibilidad de sobrevalorar la TFGe si se aplican los valores belgas¹¹. Los resultados del presente estudio pueden considerarse orientativos y ameritan profundizar el análisis de la fórmula FAS en otras poblaciones de Argentina.

Como limitaciones de este estudio cabe mencionar que, si bien se consideró la estrategia de incluir solo a quienes concurren una sola vez al laboratorio durante el período de estudio como una aproximación a la población sana^{13,14}, no se pudo evaluar el estado de salud de la población estudiada; por otra parte, la ausencia de datos sobre la talla no permitió realizar una comparación de la fórmula FAS con la fórmula *Schwartz-IDMS*¹⁰ y, por último, dada la imposibilidad práctica que conlleva la realización de la medición directa del filtrado glomerular, no se dispuso de dicha información considerada gold standard para la comparación de las distintas fórmulas de estimación del mismo.

Este estudio es el primero en aportar evidencia

científica, obtenida en una población pediátrica ambulatoria argentina, respecto de los valores poblacionales de Cr medida con un método enzimático estandarizado y de la necesidad de disponer de valores poblacionales locales de Cr para aplicar la fórmula FAS¹¹ en la Argentina.

Conflicto de intereses

Ninguno.

REFERENCIAS

1. Ubetagoyena Arrieta M, Areses Trapote R, Mendia Ubetagoyena J, et al. Función renal basal en pediatría: correlación de métodos que dependen de la recogida de orina de 24 h con otros más sencillos que no requieren orina minutada. *An Pediatr (Barc)* 2020; 92: 65-70.
2. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
3. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-37.
4. Salazar-Gutierrez ML, Ochoa-Ponce C, Lona-Reyes JC, et al. Concordancia de la tasa de filtración glomerular con depuración de creatinina en orina de 24 horas: fórmulas de Schwartz y Schwartz actualizada. *Bol Med Hosp Infant Méx* 2016; 73: 181-7.
5. Panteghini M. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 567-72.
6. Radišić Biljak V, Honović L, Matica J, et al. The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations. *Biochem Med (Zagreb)* 2017; 27: 153-76.
7. Kasiske BL, Wheeler DC, Abboud OI, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (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.
8. Inserra F, Torres ML, Alles A, et al. Evaluación de la función renal para la detección y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario de consenso 2021. Especial atención sobre situaciones clínicas específicas. *ByPC* 2022; 86: 50-5.
9. Montañés Bermúdez R, Gràcia Garcia 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.e1-326.e13.
10. Montañés Bermúdez R, Gràcia Garcia S. Valoración de la función renal en pediatría. *Ed Cont Lab Clín* 2017; 28: 1-10.
11. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:798-806.
12. Pottel H, Hoste L, Delanaye P. Abnormal glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults starts below 75 mL/min/1.73 m². *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 821-8.
13. Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, et al. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55:102-10.
14. Brinkworth RS, Whitham E, Nazeran H. Establishment of paediatric biochemical reference intervals. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 321-9.
15. Farrell CJL, Nguyen L. Indirect reference intervals: harnessing the power of stored laboratory data. *Clin Biochem Rev* 2019; 40: 99-111.
16. Durán P. Los datos perdidos en estudios de investigación ¿son realmente datos perdidos? *Arch Argent Pediatr* 2005;103: 566-8.
17. Dominguez-Lara S. Magnitud del efecto: una guía rápida. *Educ Médica* 2018; 19: 251-4.
18. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)* 2015; 25: 141-51.
19. González González AI, Miquel Gómez AM, Rodríguez Morales D, et al. Concordancia y utilidad de un sistema de estratificación para la toma de decisiones clínicas. *Aten Primaria* 2017;49: 240-7.
20. Adeli K, Higgins V, Trajcevski K, et al. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper. *Crit Rev in Clin Lab Sci* 2017; 54:358-413.
21. López E, Findling L, Abramzón M. Desigualdades en salud: ¿es diferente la percepción de morbilidad de varones y mujeres? *Salud Colect* 2006; 2: 61-74.
22. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). El acceso a la salud de los y las adolescentes en Argentina. Un análisis basado en la evidencia. Buenos Aires. 2017. Disponible en: <https://www.unicef.org/argentina/media/301/file/publicaci%C3%B3n.pdf> (Fecha de último acceso: 2 de febrero de 2022).