



Original

## Evaluación de ecuaciones basadas en creatinina sérica para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes críticos con y sin aclaramiento renal aumentado

Joan Ramon Roma<sup>a,b</sup>, Natàlia Arranz-Pasqual<sup>a,b</sup>, Carla Bastida<sup>a,b,\*</sup> y Dolors Soy<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Área del Medicamento, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 9 de diciembre de 2025

Aceptado el 25 de febrero de 2026

On-line el xxxx

*Palabras clave:*

Creatinina

Estado crítico

Tratamiento farmacológico

Tasa de filtración glomerular

Eliminación renal

### R E S U M E N

**Objetivo:** las ecuaciones basadas en creatinina sérica se utilizan de forma rutinaria para estimar la tasa de filtración glomerular (TFGe) en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, a pesar de que no fueron específicamente desarrolladas para dicha población. El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar las 3 ecuaciones basadas en creatinina sérica habitualmente empleadas en este contexto.

**Métodos:** estudio observacional retrospectivo realizado en 4 unidades de cuidados intensivos de un hospital universitario de tercer nivel. Se compararon las ecuaciones basadas en creatinina más utilizadas: la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4) y la ecuación de *Cockcroft-Gault* (CG) con el aclaramiento urinario de creatinina en 24 horas (CrCl<sub>24h</sub>) como método de referencia. Se realizaron gráficos de Bland-Altman, así como análisis de sesgo y precisión, para comparar los valores de CrCl<sub>24h</sub> con la TFGe. El sesgo y su intervalo de confianza del 95% se calcularon como la diferencia media entre la TFGe estimada por cada ecuación y el CrCl<sub>24h</sub> medido. La precisión se estimó como la desviación estándar del sesgo.

**Resultados:** se incluyeron 261 pacientes. En aquellos pacientes que presentaban un CrCl<sub>24h</sub> entre 0 y 129 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no se observaron diferencias significativas en sesgo y precisión entre las ecuaciones. CKD-EPI presentó el sesgo más bajo (−13,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en este grupo de pacientes. Sin embargo, en los pacientes con un aclaramiento renal aumentado (15,7%), donde la media de CrCl<sub>24h</sub> fue 180 ml/min, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la ecuación de CKD-EPI (66,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y las ecuaciones de CG y de MDRD-4 (24,8 ml/min/m<sup>2</sup> y 29,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente;  $p < 0,01$ ) en cuanto al sesgo.

**Conclusiones:** este estudio evidencia que las ecuaciones habitualmente utilizadas para estimar el filtrado glomerular en pacientes críticos presentan limitaciones importantes en comparación con el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas. En el subgrupo de pacientes con un CrCl<sub>24h</sub> entre 0 y 129 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no se observaron diferencias significativas en el sesgo y la precisión entre las ecuaciones CG, MDRD-4 y CKD-EPI. En cambio, entre los pacientes con aclaramiento renal aumentado, las ecuaciones CG y MDRD-4 mostraron un desempeño estadísticamente superior al de CKD-EPI.

© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Assessment of serum creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with or without augmented renal clearance

#### A B S T R A C T

**Background:** Serum creatinine-based equations are commonly used to estimate glomerular filtration rate (eGFR) in critically ill patients, despite not having been specifically developed for this population. This study aimed to assess and compare the performance of three widely used serum creatinine-based equations in this setting.

**Methods:** Observational retrospective study conducted in four intensive care units of a tertiary university hospital. The most commonly used serum creatinine-based equations, the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4), and Cockcroft-Gault (CG) equations

*Keywords:*

Creatinine

Critical illness

Drug therapy

Glomerular filtration rate

Renal elimination

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cbastida@clinic.cat](mailto:cbastida@clinic.cat) (C. Bastida).

were compared to the creatinine clearance from 24-hour urine collection ( $\text{CrCl}_{24\text{h}}$ ), used as the reference method. Bland and Altman plots, bias and precision were performed to contrast  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$  values with estimated GFR. Bias and its 95% confidence interval were calculated as the mean difference between the eGFR estimated by each equation and the measured  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$ . Precision was reported as one standard deviation of the bias.

**Results:** A total of 261 patients were included. In patients with  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$  between 0–129 mL/min, no significant differences were observed between equations. However, in patients with augmented renal clearance (15.7%), with a mean  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$  of 180 mL/min, there was a statistically significant bias between the CKD-EPI equation (66.4 mL/min/ $1.73\text{m}^2$ ) and both the CG and MDRD-4 equations (24.8 mL/min/ $\text{m}^2$  and 29.3 mL/min/ $1.73\text{m}^2$ , respectively;  $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** This study highlights that the most commonly used equations to estimate glomerular filtration rate in critically ill patients have remarkable limitations compared to creatinine clearance from 24-hour urine collection. In critically ill patients with  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$  between 0–129 mL/min, no significant differences were found between the CG, MDRD-4, and CKD-EPI equations. However, for patients with augmented renal clearance, the CG and MDRD-4 equations performed statistically better than the CKD-EPI equation.

© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) presentan alteraciones fisiopatológicas que pueden afectar significativamente la cinética de los fármacos, lo que en la práctica clínica representa un desafío para determinar la dosificación óptima<sup>1</sup>. Para los fármacos eliminados principalmente por vía renal, una evaluación precisa de la función renal es crucial. Hasta el momento, la tasa de filtración glomerular (TFG) se considera el método de referencia para evaluar la función renal<sup>2</sup>. Idealmente, la TFG debería medirse utilizando sustancias exógenas como la inulina o radiofármacos (ácido dietilentriaminopentaacético marcado con tecnecio-99m o DTPA-Tc99m), que se filtran completamente en el glomérulo sin sufrir reabsorción ni secreción tubular. Sin embargo, estos métodos son costosos y de difícil implementación en la práctica clínica de una UCI<sup>3</sup>.

El aclaramiento urinario de creatinina en 24 horas ( $\text{CrCl}_{24\text{h}}$ ) se ha propuesto como una alternativa para medir la TFG, aunque también presenta limitaciones debido a la variabilidad en la recolección de orina y en la producción de creatinina por parte del paciente durante el periodo de hospitalización<sup>4</sup>. Por ello, en la práctica clínica es habitual el empleo de ecuaciones basadas en la creatinina sérica y en datos antropométricos como métodos para estimar la TFG (TFGe). Las ecuaciones más utilizadas son la de CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), la de MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) y la ecuación de Cockcroft-Gault (CG)<sup>5–7</sup>.

Dado que estas ecuaciones no fueron originalmente desarrolladas para pacientes críticos, su validez en este contexto clínico sigue siendo motivo de controversia. Una estimación incorrecta de la función renal, ya sea por sobrestimación o subestimación, puede resultar en una dosificación inapropiada de medicamentos, lo que compromete su eficacia terapéutica y aumenta el riesgo de toxicidad. Este problema es especialmente relevante en pacientes críticos, donde las fluctuaciones en la función renal son frecuentes y los métodos tradicionales de estimación presentan limitaciones significativas.

Según la literatura, las ecuaciones muestran una correlación modesta pero una precisión insuficiente en pacientes críticos, con sesgos y errores clínicamente relevantes, especialmente en presencia de insuficiencia renal o aclaramiento renal aumentado<sup>8–10</sup>. El aclaramiento renal aumentado (ARA), definido como una TFG  $\geq 130$  mL/min<sup>11</sup> medida en orina de 24 horas, es una situación especialmente relevante en el caso de los antimicrobianos, cuya exposición subóptima se asocia con un mayor riesgo de fracaso terapéutico. En este grupo de pacientes, por tanto, es fundamental asegurar la correcta estimación de la TFG<sup>12</sup>.

El objetivo de este estudio fue analizar el rendimiento y la precisión de 3 ecuaciones basadas en la creatinina sérica para estimar la TFG en

pacientes críticos con y sin aclaramiento renal aumentado, comparándolas con el aclaramiento de creatinina medido en 24 horas en pacientes ingresados en la UCI.

## Materiales y métodos

### Población de estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, realizado en 4 UCI del Hospital Clínic de Barcelona entre enero y septiembre de 2020. Se incluyeron pacientes de 18 años o más que contaban con sonda urinaria y al menos una medición de  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$  durante su estancia en la UCI, dado que en nuestra institución este parámetro se determina de forma rutinaria 2 veces por semana en estas unidades. Se excluyeron pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal o que presentaban anuria. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital (HCB/2022/1012).

### Recogida de datos

Las variables demográficas, clínicas y analíticas se obtuvieron de la historia clínica electrónica. Se incluyeron el sexo, la edad, el peso y la talla. La superficie corporal se calculó mediante la fórmula de DuBois y DuBois. Para el cálculo del  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$ , se recogió la diuresis durante 24 horas y se midieron la creatinina sérica y la creatinina urinaria. Para los pacientes que contaban con múltiples mediciones de  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$ , solo se incluyó en el estudio la primera. Las ecuaciones empleadas para calcular la TFGe se detallan en la tabla 1. Para la ecuación de -CG se utilizó el peso corporal real registrado al ingreso en la UCI. Para un análisis más exhaustivo de la subpoblación de pacientes con ARA, la cohorte completa se estratificó en 2 grupos (pacientes con  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$  entre 0 y 129 mL/min y pacientes con ARA).

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como medias y desviaciones estándar (DE), o como medianas y rangos intercuartílicos (RIC), mientras que las variables categóricas se expresaron como números absolutos y porcentajes. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de la distribución de las variables continuas. Las correlaciones entre el  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$  y las ecuaciones CKD-EPI, MDRD-4 o CG se analizaron mediante coeficientes de correlación de Spearman ( $r_s$ ). Se utilizaron gráficos de Bland-Altman para analizar la concordancia entre los valores de  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$  y los valores estimados de TFG. El sesgo se calculó como la diferencia entre la media del  $\text{CrCl}_{24\text{h}}$  y la media de cada una de las ecuaciones de TFGe, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. La precisión se determinó mediante la desviación estándar

**Tabla 1**  
Ecuaciones para el cálculo de la TFG basadas en la creatinina sérica

<b>CrCl<sub>CKD-EPI</sub></b> =
<b>Mujer:</b> $144 \times [(\text{CrS}/0,7)^{-0,329}] \times 0,993^{\text{edad}}$ (si CrS ≤ 0,7 mg/dl); $144 \times [(\text{CrS}/0,7)^{-1,209}] \times 0,993^{\text{edad}}$ (si CrS > 0,7 mg/dl)
<b>Hombre:</b> $141 \times [(\text{CrS}/0,9)^{-0,411}] \times 0,993^{\text{edad}}$ (si CrS ≤ 0,9 mg/dl); $141 \times [(\text{CrS}/0,9)^{-1,209}] \times 0,993^{\text{edad}}$ (si CrS > 0,9 mg/dl)
<b>CrCl<sub>MDRD-4</sub></b> = $175 \times (\text{CrS})^{-1,154} \times (\text{Edad})^{-0,203} \times 0,742$ si mujer $\times 1,210$ si raza negra
<b>CrCl<sub>CG</sub></b> = $[(140-\text{edad}) \times \text{peso actual en kg}]/(72 \times \text{CrS en mg/dl}) \times 0,85$ si mujer $\times \text{SC}$

CrS: Creatinina sérica; SC: Superficie corporal (m<sup>2</sup>).

del sesgo. También se calcularon los límites de concordancia del 95% para evaluar las diferencias entre el CrCl<sub>24h</sub> y la TFGe.

Se realizó una prueba ANOVA para comprobar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las ecuaciones. La significación estadística se definió como un valor de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se llevó a cabo usando la versión 16.1 del programa Stata (StataCorp LP, College Station, TX, EE. UU.).

## Resultados

Se incluyeron un total de 261 pacientes, de los cuales un 60,2% fueron hombres con una mediana de edad de 64 años (RIC: 54–73). Los datos demográficos y clínicos de la población estudiada se describen en la tabla 2. El valor mediano de CrCl<sub>24h</sub> para la cohorte completa fue de 63 ml/min (RIC: 32–107). Las medianas de la TFG estimada por CKD-EPI, MDRD-4 y CG fueron de 83,8 ml/min (RIC: 43,2–104,7); 80,3 ml/min (RIC: 42,5–123,2) y 75,9 ml/min (RIC: 43,2–121,6), respectivamente. Utilizando un punto de corte de ARA mayor o igual a 130 ml/min, la prevalencia de pacientes con ARA fue del 15,7% (41 pacientes).

La comparación directa entre el CrCl<sub>24h</sub> y cada una de las ecuaciones de estimación de la TFG se presenta en la tabla 3. Los coeficientes de Spearman para pacientes con un CrCl<sub>24h</sub> entre 0 y 129 ml/min demostraron una correlación moderada para todas las ecuaciones de estimación de la TFG ( $p < 0,01$ ). La ecuación de CG presentó la mayor correlación con el CrCl<sub>24h</sub> medido ( $r_s = 0,76$ ), seguida de la ecuación de CKD-EPI ( $r_s = 0,75$ ) y la ecuación de MDRD-4 ( $r_s = 0,74$ ). Para los pacientes con ARA, la correlación entre las ecuaciones de TFGe y el CrCl<sub>24h</sub> fue débil ( $r_s \leq 0,3$ ). La ecuación de CG mostró una correlación ligeramente superior ( $r_s = 0,30$ ), seguida de la ecuación de MDRD-4 ( $r_s = 0,18$ ) y la ecuación de CKD-EPI ( $r_s = 0,14$ ).

**Tabla 2**  
Datos demográficos y clínicos estratificados según la tasa de filtración glomerular (TFG)

	CrCl <sub>24h</sub> < 130 ml/min (n = 220)	CrCl <sub>24h</sub> ≥ 130 ml/min (n = 41)	Cohorte completa (n = 261)
Varón, % (n)	59,5% (131)	63,4% (26)	60,2% (157)
Edad, años*	65** [55–74]	56** [43–65]	64 [54–73]
Peso, kg*	73,9 [63,9–84,3]	80,0 [70–90]	75,0 [65–85]
Superficie corporal, m <sup>2</sup> *	1,84 [1,67–1,96]	1,94 [1,77–2,09]	1,84 [1,69–1,98]
Creatinina sérica, mg/dl*	1,03 [0,68–1,64]	0,54 [0,42–0,7]	0,89 [0,59–1,5]
Motivo de admisión			
Médico, % (n)	76,8 (169)	75,6 (31)	76,6 (200)
Cardiovascular	6,4 (14)	2,4 (1)	5,7 (15)
Respiratorio	13,2 (29)	9,8 (4)	12,6 (33)
Traumatológico	6,8 (15)	14,6 (6)	8,0 (21)
Neurológico	16,4 (36)	34,1 (14)	19,2 (50)
Infeccioso	19,5 (43)	9,8 (4)	18,0 (47)
Hepatoiliar	10,9 (24)	2,4 (1)	9,6 (25)
Otros	3,6 (8)	2,4 (1)	3,4 (9)
Quirúrgico, % (n)	23,2 (51)	24,4 (10)	3,4 (61)
APACHE II – media (DE)	15,4 (6,5)	13,0 (7,3)	15,0 (6,7)
SOFA, día 1 – media (DE)	6,0 (3,6)	5,8 (4,5)	5,9 (3,7)

APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; DE: Desviación estándar; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

\* Edad, peso, superficie corporal y creatinina sérica se expresan como mediana [cuartil inferior–cuartil superior].

\*\*  $p < 0,01$ .

Los gráficos de Bland-Altman para la cohorte completa y estratificada se muestran en la figura 1 y en la figura 2, respectivamente. Para los pacientes con una TFG entre 0 y 129 ml/min, la ecuación de CKD-EPI mostró el sesgo más bajo ( $-13,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; IC 95%:  $-17,3$  a  $-10,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y la mejor precisión ( $\pm 25,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En cambio, las ecuaciones de CG y de MDRD-4 mostraron un mayor sesgo ( $-22,0$  ml/min/m<sup>2</sup>; IC 95%:  $-26,9$  a  $-17,1$  ml/min/m<sup>2</sup> y  $-23,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; IC 95%:  $-29,0$  a  $-18,0$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente), así como una menor precisión, evidenciada por márgenes de variabilidad más amplios ( $\pm 36,7$  ml/min/m<sup>2</sup> para CG y  $\pm 41,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para MDRD-4). No se encontraron diferencias significativas entre las ecuaciones en términos de sesgo y precisión en este subgrupo de pacientes.

Para los pacientes con ARA, la ecuación de CKD-EPI mostró el mayor sesgo (66,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; IC 95%: 54,5 a 78,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con la ecuación de CG (24,8 ml/min/m<sup>2</sup>; IC 95%: 5,7 a 43,9 ml/min/m<sup>2</sup>) y la ecuación de MDRD-4 (29,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; IC 95%: 9,9 a 48,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), observándose diferencias estadísticamente significativas entre la ecuación de CKD-EPI y las ecuaciones de CG y de MDRD-4 ( $p < 0,01$ ). Por el contrario, la precisión entre las 3 ecuaciones de estimación de la TFG en esta cohorte no mostró diferencias significativas, siendo de  $\pm 38,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para la ecuación de CKD-EPI,  $\pm 62,4$  ml/min/m<sup>2</sup> para la ecuación de CG y  $\pm 63,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para la ecuación de MDRD-4. Los valores de los límites de concordancia se presentan en la tabla 3 y el sesgo estimado se representa gráficamente en la figura 3.

## Discusión

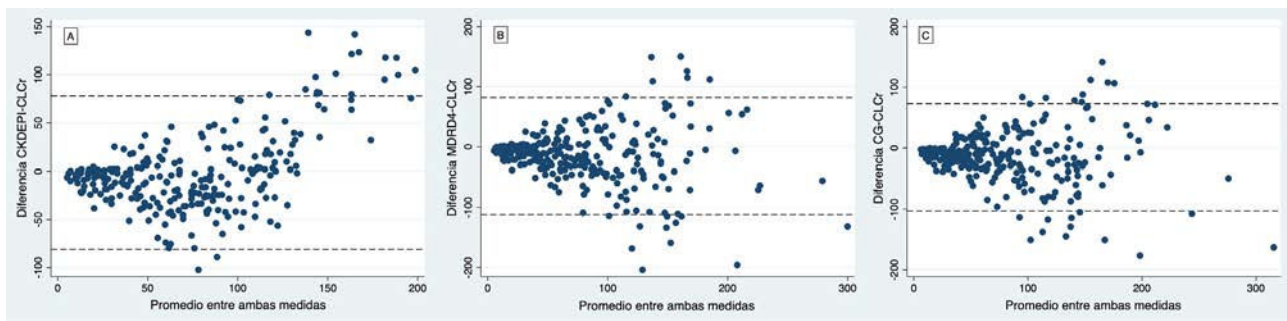
Nuestro estudio pone de manifiesto diferencias relevantes en la precisión y utilidad clínica de las ecuaciones de estimación de la TFG según el perfil del paciente. En la cohorte estudiada, no se observó

**Tabla 3**  
Análisis de la correlación de la TFG estimada mediante fórmulas basadas en la creatinina sérica con el CrCl<sub>24h</sub> y evaluación de la precisión y exactitud de la estimación

	CKD-EPI	MDRD-4	CG
<b>CrCl<sub>24h</sub> &lt; 130 ml/min</b>			
Coefficiente de Spearman ( $r_s$ )	0,75	0,74	0,76
Sesgo	-13,9	-23,5	-22,0
[IC 95%]	[-17,3; -10,6]	[-29,0; -18,0]	[-26,9; -17,2]
Precisión	$\pm 25,6$	$\pm 41,5$	$\pm 36,7$
Límite superior de concordancia	36,2	57,9	49,8
Límite inferior de concordancia	-64,0	-104,9	-93,8
Ancho límites de concordancia	100,2	162,8	143,7
<b>CrCl<sub>24h</sub> ≥ 130 ml/min</b>			
Coefficiente de Spearman ( $r_s$ )	0,14	0,18	0,30
Sesgo	66,4*	29,3*	24,8*
[IC 95%]	[54,5–78,2]	[9,9–48,7]	[5,7–43,9]
Precisión	$\pm 38,7$	$\pm 63,5$	$\pm 62,4$
Límite superior de concordancia	142,2	153,7	147,0
Límite inferior de concordancia	-9,5	-95,2	-97,5
Ancho límites de concordancia	151,7	248,9	244,5

El sesgo [IC 95%], la precisión, los límites de concordancia y el ancho de los límites de concordancia están expresados en ml/min/m<sup>2</sup> para CG y en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para CKD-EPI y MDRD-4.

\*  $p < 0,01$ .



**Figura 1.** Gráficos de Bland-Altman de toda la cohorte. El eje Y representa la diferencia entre el CrCl<sub>24h</sub> medido y la ecuación de TFGe, y el eje X el promedio de ambas mediciones. A) Ecuación CKD-EPI. B) Ecuación MDRD-4. C) Ecuación CG.

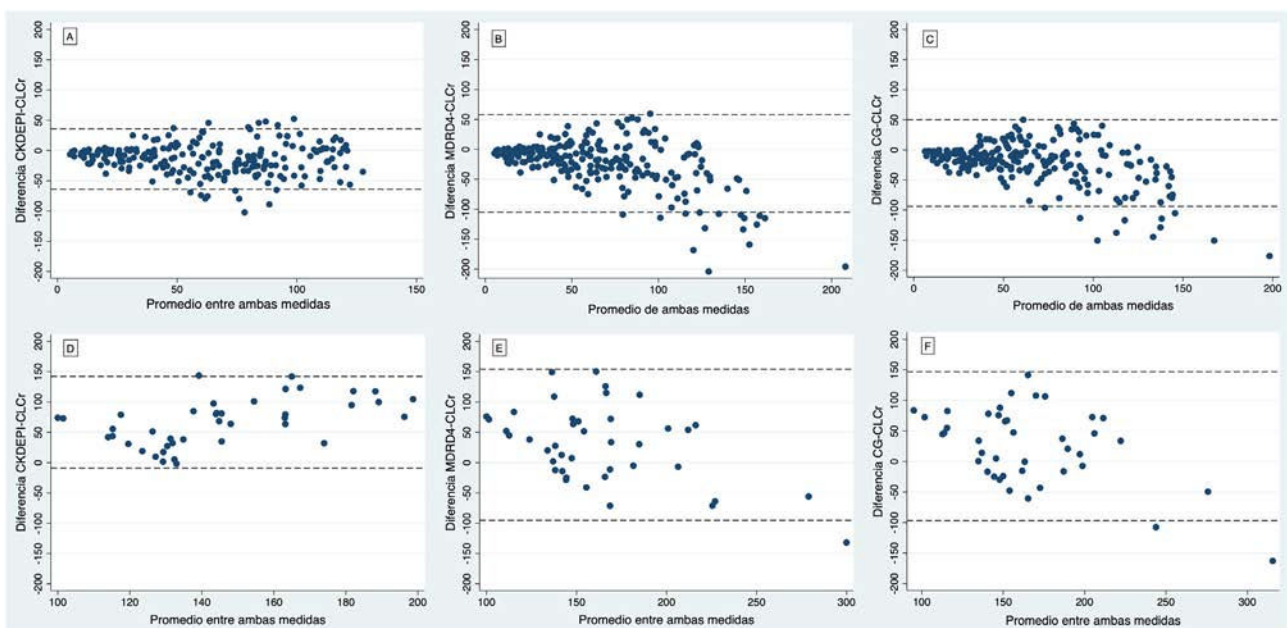
superioridad de ninguna ecuación basada en creatinina sérica sobre las demás en pacientes críticos con un CrCl<sub>24h</sub> entre 0 y 129 ml/min. Las 3 ecuaciones evaluadas (CKD-EPI, MDRD-4 y CG) demostraron una correlación moderada con el CrCl<sub>24h</sub> ( $r_s = 0,74-0,76$ ;  $p < 0,01$ ) y todas presentaron un sesgo moderado y una gran amplitud de los límites de concordancia. Además, nuestros hallazgos indican que las ecuaciones tienden a sobreestimar la TFG, en consonancia con lo reportado en estudios previos<sup>13-15</sup>, siendo la mediana de los valores de TFGe calculados con CKD-EPI, MDRD-4 y CG 20,8 ml/min, 17,3 ml/min y 13,0 ml/min superiores a la mediana del valor del CrCl<sub>24h</sub>, respectivamente.

El uso de ecuaciones para estimar la TFG en pacientes críticos sigue siendo objeto de debate, ya que estas fórmulas se emplean de rutina para ajustar la posología de fármacos en la práctica clínica, sin estar validadas para este tipo de población<sup>16</sup>. Los pacientes en cuidados intensivos pueden presentar alteraciones fisiológicas significativas, como el aumento del volumen de distribución, el incremento del gasto cardíaco, la hipalbuminemia, la alta incidencia de insuficiencia renal aguda y el uso frecuente de sistemas extracorpóreos, factores que pueden influir significativamente en la farmacocinética y la farmacodinámica de muchos medicamentos, en particular aquellos que se eliminan preferentemente por vía renal<sup>9,17,18</sup>. Además, la

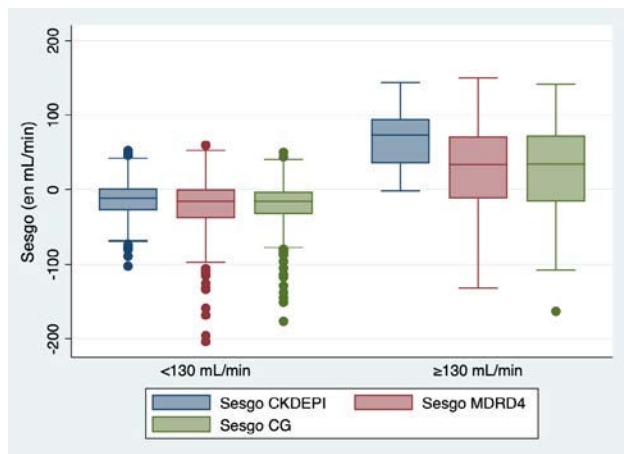
estancia hospitalaria prolongada y el estado catabólico pueden alterar la producción de creatinina, lo que convierte a la creatinina sérica en un biomarcador poco fiable para evaluar la función renal y con alta variabilidad<sup>19</sup>.

Diversos estudios han evaluado el desempeño de las ecuaciones basadas en creatinina sérica en el contexto de cuidados intensivos. Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes. Ruiz et al. mostraron una precisión ligeramente superior de las ecuaciones CKD-EPI y CG frente a MDRD, con sesgos de  $-11,3$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>;  $-18,8$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> y  $-22,5$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>, respectivamente, resultados alineados con los obtenidos en nuestro estudio<sup>20</sup>. Tsai et al., en su estudio llevado a cabo en Australia, reportaron que a pesar de que la ecuación de CG ajustada al peso corporal total tuvo un sesgo bajo ( $-8,2$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), la ecuación de CKD-EPI fue la que mostró los límites de concordancia más estrechos ( $115,9$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), en la subpoblación no indígena<sup>21</sup>. En nuestro estudio, la ecuación de CKD-EPI presentó el sesgo más bajo, así como los límites de concordancia más estrechos ( $100,2$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) en los pacientes con un CrCl<sub>24h</sub> entre 0 y 129 ml/min.

Por el contrario, el estudio de Wongraphairot et al., encontró una validez limitada de las ecuaciones de TFGe en 49 pacientes críticos, siendo la fórmula de CG la que mostró el mejor desempeño, con un



**Figura 2.** Gráficos de Bland-Altman utilizando un punto de corte para ARA mayor o igual a 130 ml/min. El eje Y representa la diferencia entre el CrCl<sub>24h</sub> medido y la ecuación de TFGe, y el eje X, el promedio de ambas mediciones. Los pacientes con un CrCl<sub>24</sub> entre 0 y 129 ml/min se representan en los gráficos superiores: CKD-EPI. A) MDRD-4. B) y CG. C) Los pacientes con ARA se representan en los gráficos inferiores: CKD-EPI. D) MDRD-4. E) y CG. F) ARA: Aclaramiento renal aumentado. TFG: Tasa de filtración glomerular.



**Figura 3.** Sesgo estimado en la TFG estimada mediante las distintas ecuaciones basadas en la creatinina en pacientes con CrCl24 inferior a 130 ml/min y en pacientes con aclaramiento renal aumentado.

sesgo de  $-8,6$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> en comparación con las ecuaciones de CKD-EPI y de MDRD-4, que presentaron sesgos de  $-19,0$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> y  $-32,0$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>, respectivamente<sup>8</sup>. Estos hallazgos contrastan con los de nuestro estudio, ya que entre los pacientes con un CrCl24h entre 0 y 129 ml/min, la ecuación de CKD-EPI presentó el sesgo más bajo ( $-13,9$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), seguida de la ecuación de CG ( $-22,0$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) y la ecuación de MDRD-4 ( $-23,5$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>). Las discrepancias entre los distintos estudios podrían atribuirse a la menor incidencia de ARA en el estudio de Wongpraphairot et al., en comparación con el nuestro y los previamente mencionados. Esta menor incidencia podría reflejar una población con características asociadas a un menor riesgo de presentar ARA, caracterizada por una mayor edad, una menor proporción de pacientes masculinos y un menor número de casos de origen traumatológico y quirúrgico, en contraste con nuestra cohorte y las de Ruiz et al. y Tsai et al.

Diversos estudios han demostrado que la edad joven, el traumatismo como causa de ingreso en la UCI y el sexo masculino son factores independientes que aumentan el riesgo de desarrollar ARA<sup>18,22</sup>. Identificar a los pacientes con ARA es de vital importancia para evitar una infradosificación de los fármacos eliminados por vía renal. Aunque los datos sobre el rendimiento de las ecuaciones de TFG en pacientes críticos con ARA son limitados, varios estudios han destacado la importancia del ajuste de dosis en esta población, especialmente en el caso de antibióticos hidrofílicos, donde una dosificación adecuada es fundamental para prevenir el fracaso terapéutico y la aparición de resistencias debido a concentraciones séricas subóptimas de los fármacos<sup>9,17</sup>.

La incidencia de ARA descrita en la literatura oscila entre el 30 y el 65%<sup>23</sup>. En nuestro estudio se observó una incidencia más baja que podría atribuirse parcialmente a la heterogeneidad de las UCI incluidas (2 UCI generales, una UCI respiratoria y una UCI quirúrgica). Entre el subgrupo de pacientes con ARA, todas las ecuaciones de TFG evaluadas mostraron una correlación modesta ( $r_s \leq 0,3$ ;  $p > 0,05$ ) y valores elevados de sesgo respecto al CrCl24h, lo que coincide con la evidencia internacional que señala la baja precisión de estas fórmulas en el contexto de hiperfiltración renal<sup>8,20,21</sup>. La ecuación de CG presentó el menor sesgo ( $24,8$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), seguida por la ecuación de MDRD-4 ( $29,3$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) y la ecuación de CKD-EPI ( $66,4$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), aunque todas subestimaron de forma significativa la función renal en pacientes con ARA ( $148,7$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>;  $136$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> y  $114$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>, respectivamente). Cabe destacar que se observaron diferencias significativas entre la ecuación CKD-EPI y las otras 2 ecuaciones en cuanto al sesgo ( $p < 0,01$ ).

Nuestros resultados en pacientes con ARA coinciden con la literatura actual. Baptista et al. demostraron, en una cohorte de 86 pacientes con ARA, que las ecuaciones de TFG son inadecuadas para determinar la TFG en estos pacientes. En su estudio, los coeficientes de correlación de Spearman fueron 0,26 para la ecuación de CG y 0,22 para la ecuación de MDRD-4, con un sesgo mayor para esta última ( $48$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) en comparación con la ecuación de CG ( $39$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>)<sup>24</sup>. Estos hallazgos concuerdan con otro estudio que evaluó el desempeño de las ecuaciones de CG y de MDRD-4 en pacientes con ARA, reportando coeficientes de Spearman de 0,34 y 0,29, y sesgos de  $11,2$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> y  $19,9$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>, respectivamente<sup>25</sup>. Estudios posteriores incluyeron la ecuación de CKD-EPI en el análisis. Por ejemplo, Ruiz et al. obtuvieron resultados consistentes con los de nuestro estudio en términos de sesgo, observando que la ecuación de CG presentó el menor sesgo ( $35,7$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), seguida por la ecuación MDRD-4 ( $40,9$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) y la ecuación CKD-EPI ( $57,9$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>)<sup>21</sup>. De manera similar, Al-Dorzi et al., en su cohorte de pacientes con ARA, reportaron el mejor coeficiente de Spearman para la fórmula ajustada de CG ( $r_s = 0,38$ ), seguida de las ecuaciones MDRD-4 y CKD-EPI ( $r_s = 0,27$  y  $r_s = 0,22$ , respectivamente), con sesgos de  $0,7$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> y  $29,2$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> y  $44,0$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>, respectivamente<sup>26</sup>. En conjunto, y basándonos tanto en nuestros resultados como en la literatura, la ecuación de CKD-EPI podría no ser adecuada en pacientes con ARA dado su pobre rendimiento, evidenciado por un bajo coeficiente de Spearman ( $r_s = 0,14$ ) y un sesgo elevado ( $66,4$  ml/min). Por tanto, la TFG de pacientes con ARA debería estimarse mediante CG o MDRD-4.

Los resultados de este estudio deben interpretarse con precaución, considerando tanto sus fortalezas como sus limitaciones. Entre los aspectos positivos se incluyen el gran tamaño muestral de pacientes críticos y la evaluación de 3 ecuaciones diferentes de TFG habitualmente empleadas en la práctica clínica habitual. Entre las limitaciones, en primer lugar, debe considerarse la heterogeneidad de la cohorte de estudio, dado que los pacientes fueron reclutados en 4 UCI distintas del hospital. En segundo lugar, la naturaleza retrospectiva del estudio limita la capacidad para garantizar la exactitud de las mediciones de orina de 24 horas, pudiendo existir errores no detectados en su recogida. Otra limitación es el uso del CrCl24h como patrón de referencia, en lugar de sustratos que son únicamente filtrados, como la inulina. No obstante, nuestro objetivo fue evaluar métodos habitualmente empleados en la práctica clínica diaria. Asimismo, no se incluyeron ecuaciones basadas en cistatina C, ya que este parámetro no se determina de forma rutinaria en los pacientes ingresados en las UCI de nuestra institución. También se asumió una situación estacionaria para estimar la TFG, aunque se reconoce que los pacientes críticos pueden presentar fluctuaciones en la producción de creatinina durante su estancia en la UCI. Por último, otra de las limitaciones de este estudio es la ausencia de análisis de la repercusión del uso de las distintas fórmulas de estimación de la TFG en la dosificación de fármacos en los pacientes con ARA. Por otra parte, futuros estudios podrían orientarse también a la evaluación de la exposición sistémica en aquellos fármacos en los que la monitorización terapéutica de las concentraciones está disponible como herramienta para la optimización de la dosis.

Este estudio pone de manifiesto que las ecuaciones habitualmente utilizadas para estimar el filtrado glomerular en pacientes críticos presentan limitaciones importantes en comparación con el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas. Los clínicos deben ser conscientes de esta limitación al utilizar ecuaciones basadas en creatinina sérica para evaluar la función renal en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. No se observaron diferencias significativas en el sesgo y la precisión entre las ecuaciones de CG, de MDRD-4 y de CKD-EPI en pacientes con un CrCl24h entre 0 y 129 ml/min. Sin embargo, para los pacientes con ARA, las ecuaciones de CG y de MDRD-4 mostraron un desempeño superior al de la ecuación

de CKD-EPI, lo que sugiere que esta última no debería utilizarse en este contexto clínico.

### Aportación a la literatura científica

Las ecuaciones para estimar la tasa de filtrado glomerular se utilizan de forma rutinaria en pacientes críticos, a pesar de no estar validadas en esta población. Este estudio amplía el conocimiento disponible sobre el desempeño de 3 ecuaciones basadas en creatinina para estimar el filtrado glomerular empleadas habitualmente en este ámbito clínico. Los resultados resultan especialmente relevantes para la subpoblación de aquellos pacientes con aclaramiento renal aumentado ( $\geq 130$  ml/min) dado que presentan un riesgo incrementado de infraexposición a antimicrobianos de eliminación principalmente renal, lo que podría conducir a un fracaso terapéutico y tener un impacto en la mortalidad.

Los datos aportados pueden orientar a clínicos y farmacéuticos sobre las limitaciones de la aplicación de dichas fórmulas en este contexto, contribuyendo así a una correcta dosificación de los fármacos eliminados por vía renal.

### Responsabilidades éticas

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del centro (referencia de registro HCB/2022/1012). Se solicitó la exención del consentimiento informado dado que se trata de un estudio retrospectivo sin intervención.

### Financiación

Los autores declaran que no obtuvieron ninguna financiación.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Declaración de contribución de autoría CRediT

**Joan Ramon Roma:** Redacción – revisión y edición, Redacción – borrador original, Metodología, Investigación, Análisis formal, Curación de datos, Conceptualización. **Natàlia Arranz-Pasqual:** Redacción – revisión y edición, Investigación, Curación de datos. **Carla Bastida:** Redacción – revisión y edición, Redacción – borrador original, Supervisión, Gestión del proyecto, Metodología, Conceptualización, Validación. **Dolors Soy:** Redacción – revisión y edición, Supervisión, Metodología, Conceptualización, Validación.

### Bibliografía

1. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127–1153. doi:10.1007/S00134-020-06050-1.
2. Andrassy KM. Comments on “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.”. *Kidney Int.* 2013;84(3):622–623. doi:10.1038/KI.2013.243.
3. Toffaletti JG. Relationships and clinical utility of creatinine, cystatin C, eGFRs, GFRs, and clearances. *J Appl Lab Med.* 2017;2(3):413–422. doi:10.1373/JALM.2017.023713.
4. Hermida-Cadahia EF, Lampon N, Tutor JC. Impact of creatinine production on the agreement between glomerular filtration rate estimates using cystatin C-derived, and 4- and 6-variable modification of diet in renal disease (MDRD), and chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equations. *Ups J Med Sci.* 2012;117(4):402–410. doi:10.3109/03009734.2012.696154.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
8. Wongpraphairot S, Thongrueang A, Bhurayanontachai R. Glomerular filtration rate correlation and agreement between common predictive equations and standard 24-hour urinary creatinine clearance in medical critically ill patients. *PeerJ.* 2022;10. doi:10.7717/PEERJ.13556.
9. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, et al. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(5):420–423. doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2011.12.011.
10. Baptista JP, Neves M, Rodrigues L, et al. Accuracy of the estimation of glomerular filtration rate within a population of critically ill patients. *J Nephrol.* 2014;27(4):403–410. doi:10.1007/S40620-013-0036-X.
11. Kawano Y, Morimoto S, Izutani Y, et al. Augmented renal clearance in Japanese intensive care unit patients: a prospective study. *J Intensive Care.* 2016;4(1). doi:10.1186/S40560-016-0187-7.
12. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(4):332–339. doi:10.1016/J.IJANTIMICAG.2010.06.008.
13. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737–1749. doi:10.1056/NEJMOA2102953.
14. Poggio ED, Nef PC, Wang X, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(2):242–252. doi:10.1053/J.AJKD.2005.04.023.
15. Borrego Utiel FJ, Ramírez Navarro AM, Esteban de la Rosa R, et al. Comparison of MDRD and the old CKD-EPI equations with the new CKD-EPI equations in kidney transplant patients when glomerular filtration rate is measured with 51Cr-EDTA. *Nefrología.* 2020;40(1):53–64. doi:10.1016/J.NEFRO.2019.07.006.
16. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):227–242. doi:10.7326/0003-4819-113-3-227.
17. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(1):1–16. doi:10.2165/11318140-000000000-00000.
18. Baptista JP, Martins PJ, Marques M, et al. Prevalence and risk factors for augmented renal clearance in a population of critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2020;35(10):1044–1052. doi:10.1177/0885066618809688.
19. Ravn B, Rimes-Stigare C, Bell M, et al. Creatinine versus cystatin C based glomerular filtration rate in critically ill patients. *J Crit Care.* 2019;52:136–140. doi:10.1016/j.jcrrc.2019.04.007.
20. Ruiz S, Minville V, Asehnoune K, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):1–9. doi:10.1186/S13613-015-0090-8.
21. Tsai D, Udy AA, Stewart PC, et al. Prevalence of augmented renal clearance and performance of glomerular filtration estimates in indigenous Australian patients requiring intensive care admission. *Anaesth Intensive Care.* 2018;46(1):42–50. doi:10.1177/0310057X1804600107.
22. Mulder MB, Eidelson SA, Sussman MS, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with augmented renal clearance in trauma patients. *J Surg Res.* 2019;244:477–483. doi:10.1016/J.JSS.2019.06.087.
23. Udy AA, Jarrett P, Stuart J, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care.* 2014;18(6). doi:10.1186/S13054-014-0657-Z.

24. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care*. 2011;15(3). doi:[10.1186/CC10262](https://doi.org/10.1186/CC10262).
25. Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, et al. Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Ann Pharmacother*. 2012; 46(7-8):925–959. doi:[10.1345/APH.1Q708](https://doi.org/10.1345/APH.1Q708).
26. Al-Dorzi HM, Alsadhan AA, Almozaini AS, et al. The performance of equations that estimate glomerular filtration rate against measured urinary creatinine clearance in critically ill patients. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:5520653. doi:[10.1155/2021/5520653](https://doi.org/10.1155/2021/5520653).