



Exactitud de las estimaciones indirectas del filtrado glomerular en la insuficiencia renal avanzada

S. Barroso, J. M. Martínez*, M. V. Martín, I. Rayo* y F. Caravaca

Servicio de Nefrología y *Medicina Nuclear. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

RESUMEN

Las ecuaciones de Cockcroft-Gault (CG) y MDRD son estimaciones indirectas de la función renal de amplia aceptación, pero que han sido escasamente validadas en los estadios más avanzados de la insuficiencia renal crónica (IRC). El objetivo del presente estudio fue establecer la exactitud (sesgo y precisión) de estas estimaciones en pacientes con IR avanzada.

Se estudiaron 99 pacientes (59 mujeres, edad media 62 ± 15 años), con IRC avanzada prediálisis. Se recogieron datos demográficos, comorbilidad, peso, talla, creatinina, urea, y albúmina. El filtrado glomerular (FG) se midió con Tc^{99m} DTPA (FG-DTPA). Simultáneamente se estimó el FG con las fórmulas de CG corregido a $1,73 \text{ m}^2$ y MDRD (fórmula 7). Se determinó la exactitud de cada una de las fórmulas analizando el grado de correlación, sesgo (diferencia de media y mediana), y precisión (mediana de las diferencias absolutas y método de Bland-Altman).

El FG-DTPA, y los estimados por CG y MDRD fueron respectivamente: $16,24 \pm 4,38$; $16,77 \pm 4,65$ y $13,58 \pm 4,27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. FG-MDRD infraestimó significativamente el FG-DTPA ($p < 0,0001$). La diferencia de la mediana fue más amplia con FG-MDRD ($-3,24$ frente $0,30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $p = 0,0001$), al igual que la mediana de las diferencias absolutas ($-3,11$ frente $0,58 \text{ ml/min}$, $p = 0,0001$). Los mejores determinantes del error FG-CG fueron: la creatinina ($\text{beta} = -0,58$; $p < 0,0001$), la edad ($\text{beta} = -0,62$; $p < 0,0001$), y el índice masa corporal ($\text{beta} = -0,26$; $p = 0,004$). Los mejores determinantes del error FG-MDRD fueron: creatinina ($\text{beta} = -0,38$; $p < 0,0001$), y el índice masa corporal ($\text{beta} = -0,20$; $p = 0,035$).

En conclusión, en pacientes no seleccionados con IRC avanzada la estimación del FG con CG corregida a $1,73 \text{ m}^2$ fue menos sesgada y más precisa que con MDRD. La creatinina sérica fue la principal fuente de error en la estimación del FG con ambas fórmulas, aunque las características demográficas y antropométricas también influyeron.

Palabras clave: Algoritmo Cockcroft-Gault. Algoritmo MDRD. Filtrado glomerular. Insuficiencia Renal Crónica.

Correspondencia: Sergio Barroso
Servicio de Nefrología
Hospital Infanta Cristina
06080 Badajoz
E-mail: sbarrosoh@senefro.org

ACCURACY OF INDIRECT ESTIMATES OF RENAL FUNCTION IN ADVANCED CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

SUMMARY

Cockcroft-Gault (CG) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula are indirect estimates of renal function which have been widely accepted, though their accuracies have been scarcely validated in advanced chronic renal failure. The purpose of this study was to determine the accuracy (bias and precision) of these formulas in advanced CRF patients.

The study group consisted of 99 unselected patients (62 ± 15 years, 59 females) with advanced CRF. The glomerular filtration rate (GFR) was measured by Tc^{99m} DTPA. Simultaneously, estimates of GFR by CG corrected for 1.73 m^2 and MDRD (formula 7) were calculated. Agreement was evaluated graphically, bias was assessed by mean and median difference, and precision by median absolute differences and Bland-Altman plots.

Mean GFR by DTPA, CG and MDRD were: 16.24 ± 4.38 and 16.77 ± 4.65 and $13.58 \pm 4.27 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, respectively. MDRD equation significantly underestimated GFR-DTPA ($p = 0.0001$). Both CG and MDRD correlated significantly with GFR-DTPA ($R = 0.53$ and $R = 0.62$, respectively). CG formula performed better than the MDRD equation with respect to bias (0.30 vs $-3.24 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $p = 0.0001$), and precision (0.58 vs $-3.11 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, $p = 0.0001$). By multiple linear regression, the best determinants of the error of the estimation by CG formula were: serum creatinine ($\beta = -0.58$; $p < 0.0001$), age ($\beta = -0.62$; $p < 0.0001$), and body mass index ($\beta = 0.26$, $p = 0.004$), and by MDRD formula were: serum creatinine ($\beta = -0.38$; $p < 0.0001$), and body mass index ($\beta = -0.20$, $p = 0.03$).

In conclusion, in unselected patients with advanced chronic renal failure, estimates by CG formula were more accurate than those obtained by MDRD formula. Serum creatinine was the main source of error of the estimation of GFR by both formulas, though demographic and anthropometric characteristics influenced as well on their accuracies.

Key words: Cockcroft-Gault formula. Chronic renal failure. Glomerular Filtration Rate. MDRD equation.

INTRODUCCIÓN

El filtrado glomerular (FG) es el mejor parámetro para establecer el grado de severidad de la insuficiencia renal, y uno de los criterios más cualificados para decidir el momento de comienzo de un programa sustitutivo renal¹. Los métodos para la medición directa del FG (aclaramiento inulina, isótopos, etc.) son demasiado engorrosos para su uso rutinario. La medición del aclaramiento de creatinina está sujeta a errores, ligados en la mayoría de los casos a la recolección de la muestra urinaria. Con el fin de facilitar esta labor y evitar recolecciones de orina, se han desarrollado algoritmos como el de Cockcroft-Gault (CG)² y el «Modification Diet Renal Disease» (MDRD)³, de amplia aceptación.

El peso de la estimación del FG con ambas fórmulas recae en gran medida sobre la creatinina sérica (Cr). De este modo, la incertidumbre en las es-

timaciones va a depender de aquellos factores diferentes al FG que puedan modificar la Cr.

La calibración de la técnica con la que se mide la Cr es un importante determinante del error en la estimación del FG, sobre todo cuando el rango de Cr está dentro de los límites de la normalidad⁴.

Cuando se utilizan estas fórmulas en pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta el hecho de que las poblaciones incluidas en los estudios que originalmente las desarrollaron estaban muy seleccionadas. Pacientes mayores de 70 años, diabéticos en tratamiento con insulina, pacientes con Cr superior a 7 mg/dl , y aquellos que padecían otro «proceso crónico», no fueron incluidos en el estudio MDRD⁵. Por otra parte, en el estudio original de Cockcroft-Gault, el 90% de los 236 pacientes eran varones a los que se les midió el aclaramiento de creatinina sin corrección a superficie corporal estándar².

En algún estudio se ha demostrado que la precisión de la estimación por MDRD es ligeramente superior al CG en pacientes con insuficiencia renal severa, o en diabéticos⁶.

El objetivo de este estudio fue analizar la exactitud (sesgo y precisión) de estas fórmulas en 99 pacientes con insuficiencia renal avanzada, y establecer los determinantes de las desviaciones de las estimaciones del FG con respecto a un estándar de máxima fiabilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 99 pacientes con insuficiencia renal avanzada prevalentes en la consulta prediálisis, durante el periodo comprendido entre noviembre 2003 y abril 2004. La edad media fue de 62 ± 15 años (59 mujeres y 40 varones). No hubo ningún criterio de exclusión. La causa de la insuficiencia renal fue: no filiada (30 pacientes), glomerulopatía (17 pacientes), nefropatía diabética (20 pacientes), nefropatía intersticial crónica (22 pacientes), poliquistosis (4 pacientes), nefropatía isquémica (3 pacientes), y otros diagnósticos (1 paciente).

Todos los pacientes estaban en una situación estable, con índices de comorbilidad estimados por el método de Davies⁷: grado 0 (51%), grado 1 (44%) y grado 2 (5%).

No hubo diferencias raciales en el grupo de estudio, siendo todos ellos de raza blanca. Las características antropométricas fueron: peso medio 72 ± 14 kg; talla $1,61 \pm 0,10$ m, índice de masa corporal $27,8 \pm 5,4$ kg/m², y superficie corporal $1,75 \pm 0,19$ m².

Medición y Estimaciones del Filtrado Glomerular

A todos los pacientes se les realizó una determinación del filtrado glomerular (FG) mediante dilución isotópica con el ácido dietilentriaminopentacético marcado con Tc^{99m} (Tc^{99m}DTPA). Se administró por vía iv una dosis de 50 μ Ci/kg, y se obtuvieron muestras de sangre a los 120, 180 y 240 minutos. Para el cálculo del FG se utilizó el método de Bröchner-Mortensen⁸.

Los pacientes acudieron en ayunas y en la primera extracción de sangre también se determinó la urea, creatinina y albúmina (Hitachi Modular P-800 Roche Diagnostics, Alemania). La creatinina se midió por la reacción cinética modificada de Jaffé, con calibrado diario utilizando los reactivos multiparamétri-

cos Roche. Con estos parámetros se estimó el aclaramiento de creatinina mediante las fórmulas de Cockcroft-Gault, corrigiendo el resultado a una superficie corporal de 1,73 m². También se estimó el FG mediante la fórmula MDRD (fórmula 7)³.

Diseño y Métodos Estadísticos

El tamaño de la muestra de estudio se estimó para un error tipo I de 0,05 y error tipo II de 0,90, con una previsión de desviación estándar de la muestra de 5 ml/min, y una diferencia entre métodos de al menos 1,5 ml/min.

El FG medido por DTPA se consideró el estándar de máxima fiabilidad. Para establecer la exactitud de las estimaciones del FG (CG y MDRD) con respecto al FG-DTPA se analizaron los siguientes parámetros estadísticos: La correlación entre estimación y medición del FG, que se analizó gráficamente, determinando el coeficiente de Pearson. El sesgo, que se determinó mediante la diferencia de las medias y medianas con respecto al FG-DTPA. La precisión, que se analizó gráficamente por el método de Bland-Altman⁹, y determinando las medianas de las diferencias absolutas y porcentuales con respecto al FG-DTPA, y comparando el porcentaje de estimaciones que estaban dentro de los rangos del 30% y 50% del FG-DTPA. Para la comparación de las diferencias de las variables continuas se utilizaron: test t de Student para muestras emparejadas, y el test no paramétrico de Wilcoxon. Para la comparación de muestras discretas se utilizó el test de McNemar.

Con el objetivo de establecer los mejores determinantes de la desviación en la estimación del FG, se obtuvieron modelos de regresión lineal múltiple para cada una de las formas de estimación, y en el que se incluyeron como variables independientes: edad, sexo, índice de masa corporal, diabetes, índice de comorbilidad, urea, creatinina, y albúmina.

Los datos se expresan como media \pm DE o mediana. Se consideró significación estadística una $p < 0,05$. Para el análisis de los datos estadísticos se utilizó el programa SPSS versión 13.0.

RESULTADOS

Los resultados de los parámetros analíticos estudiados se muestran en la tabla I. La media de FG-CG fue muy similar al FG-DTPA, pero el estimado por MDRD fue significativamente inferior.

En las figuras 1 y 2 se muestran las correlaciones entre el FG estimado y el FG-DTPA. El coeficiente

ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL AVANZADA

Tabla I. Resultados de los parámetros analíticos estudiados

Urea, mg/dl	151 ± 51
Creatinina, mg/dl	4,27 ± 1,21
Albúmina, g/dl	3,96 ± 0,42
Filtrado Glomerular DTPA, ml/min/1,73 m ²	16,24 ± 4,38
Filtrado Glomerular CG, ml/min/1,73 m ²	16,76 ± 4,65
Filtrado Glomerular MDRD, ml/min/1,73 m ²	13,59 ± 4,27*

*p < 0,0001 MDRD vs DTPA

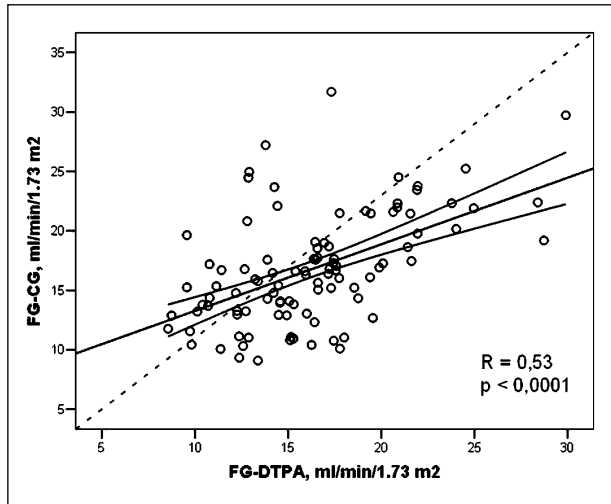


Fig. 1.—Correlación lineal entre la estimación del filtrado glomerular mediante Cockcroft-Gault (FG-CG) y el medido por DTPA (FG-DTPA). La línea de identidad (discontinua) y de regresión con los intervalos de confianza del 95% (continua) se representan en el gráfico.

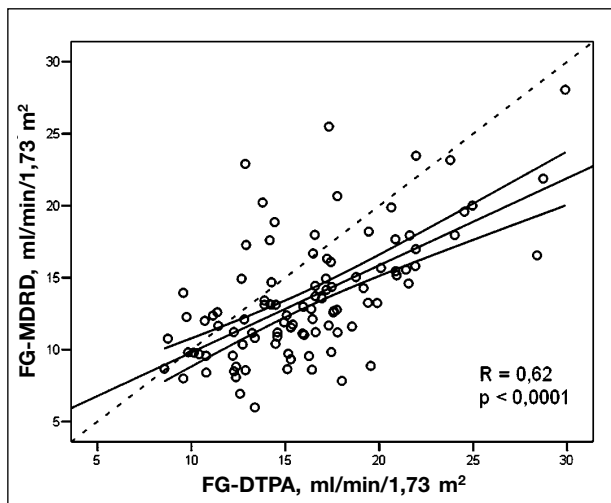


Fig. 2.—Correlación lineal entre la estimación del filtrado glomerular mediante MDRD (FG-MDRD) y el medido por DTPA (FG-DTPA). La línea de identidad (discontinua) y la media de la diferencia con 1,98 veces las desviaciones estándar (continua) se representan en el gráfico.

de correlación fue ligeramente mejor para la estimación con MDRD que con CG.

En las figuras 3 y 4, y en la tabla II se muestran los datos sobre el sesgo y precisión. El sesgo fue significativamente menor en la estimación con CG que con MDRD (diferencias de las medianas de las frecuencias de distribución). La precisión estimada por las diferencias absolutas y porcentuales de las estimaciones con respecto al FG-DTPA, también fue más favorable para la fórmula de CG que para la MDRD. En cambio, la precisión estimada como el porcentaje de valores dentro de los rangos del 30% y 50% del FG-DTPA fue similar con ambas fórmulas (fig. 5).

Hubo una correlación significativa entre las desviaciones de ambas estimaciones con respecto al FG-DTPA ($r = 0,80$; $p < 0,0001$), indicando que la magnitud del error es concordante en ambas estimaciones.

En la tabla III se muestran los mejores determinantes de la desviación de cada estimación con respecto al FG-DTPA. La Cr fue la principal fuente de error en la estimación del FG con ambas fórmulas. Más específicamente, con la fórmula CG, la Cr, y la edad tendieron a infraestimar, mientras que el índice de masa corporal tendió a sobreestimar el FG-DTPA. Por otro lado, con la fórmula MDRD, la Cr y el índice de masa corporal tendieron a infraestimar el FG-DTPA.

El diagnóstico de diabetes o el grado de comorbilidad no influyeron significativamente en la magnitud de las desviaciones de las estimaciones del FG.

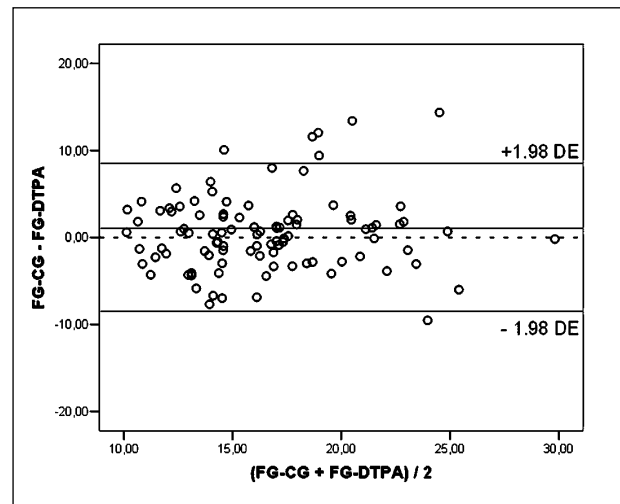


Fig. 3.—Gráfico de Bland-Altman para la estimación del filtrado glomerular mediante Cockcroft-Gault (FG-CG). En el eje Y se muestra la diferencia entre la estimación CG y la medición DTPA. En el eje X se muestra la mitad de la suma de la estimación CG y la medición DTPA. La línea de identidad (discontinua) y la media de la diferencia con 1,98 veces las desviaciones estándar (continua) se representan en el gráfico.

Tabla II. Parámetros estadísticos estudiados

Parámetro	Cockcroft-Gault	MDRD	P**
Diferencias de las medianas respecto FG-DTPA, ml/min/1,73 m ²	0,38	-3,24	< 0,0001
Mediana de las diferencias absolutas respecto FG-DTPA, ml/min/1,73 m ²	0,51 (-2,18; +2,57)*	-3,11 (-4,97; -0,72)*	< 0,0001
Mediana de las diferencias absolutas respecto FG-DTPA, %	2,8 (-13,0; 17,8)	-19,8 (-28,3; -3,7)	< 0,0001
Precisión 30% del FG-DTPA, %	75	70	NS
Precisión 50% del FG-DTPA, %	90	96	NS

*Rangos intercuartiles; **p de las diferencias entre CG y MDRD.

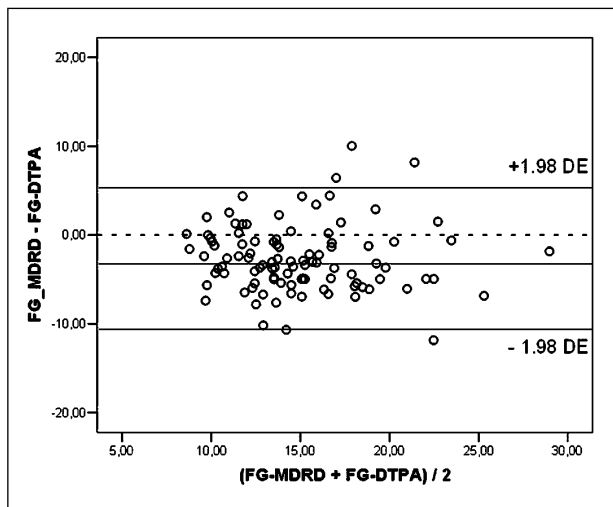


Fig. 4.—Gráfico de Bland-Altman para la estimación del filtrado glomerular mediante MDRD (MDRD-CG). En el eje Y se muestra la diferencia entre la estimación MDRD y la medición DTPA. En el eje X se muestra la mitad de la suma de la estimación MDRD y la medición DTPA. La línea de identidad (discontinua) y la media de la diferencia con 1,98 veces las desviaciones estándar (continua) se representan en el gráfico.

DISCUSION

Los resultados de este estudio muestran que la estimación del FG en este grupo de pacientes con insuficiencia renal avanzada es menos sesgada y ligeramente más precisa con la ecuación de CG que con la MDRD. Las magnitudes de las inexactitudes obtenidas con ambas fórmulas estaban muy correlacionadas, sugiriendo fuentes comunes de error. El mejor determinante del error o desviación entre filtrado estimado y medido fue la creatinina sérica, tanto con el CG como con el MDRD.

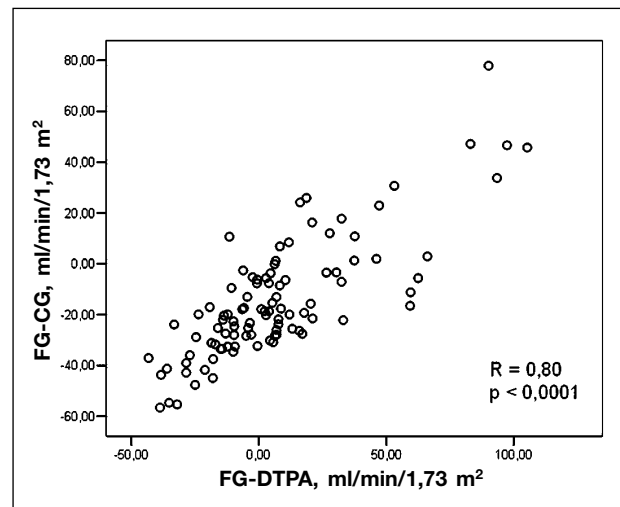


Fig. 5.—Correlación entre el error porcentual de las estimaciones (diferencia entre estimación y medición FG) con CG y MDRD.

El FG por MDRD infraestimó en aproximadamente un 20% el FG-DTPA en el grupo de estudio. Este resultado discrepa importantemente con el publicado recientemente por Poggio y cols.⁶, en el que tanto la estimación MDRD como la CG sobreestimaron entre un 21 y 27% la medición del FG por ¹²⁵thalamato en 546 pacientes con insuficiencia renal avanzada. Las diferencias en las características de la población entre ambos estudios podrían explicar las discrepancias y al mismo tiempo ayudar a interpretar los resultados.

En el estudio de Poggio y cols.⁶, la medición del FG referente de máxima fiabilidad fue realizada mediante ¹²⁵thalamato, mientras que en el presente estudio se utilizó DPTA. Aunque ambos métodos de

Tabla III. Regresión lineal múltiple de las desviaciones de las estimaciones con las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD con respecto al filtrado glomerular medido por DTPA

Mejores determinantes desviaciones Cockcroft-Gault		
Variable	Beta	p
Creatinina sérica, mg/dl	-0,583	0,0001
Edad, años	-0,624	0,0001
Índice Masa Corporal, kg/m ²	+0,266	0,003
Mejor determinante desviaciones MDRD		
Variable	Beta	p
Creatinina sérica, mg/dl	-0,377	0,0001
Índice Masa Corporal, kg/m ²	-0,202	0,035

medición del FG son más precisos que los aclaramientos de sustancias endógenas, no dejan de tener un cierto grado de inexactitud cuando se comparan con el aclaramiento de inulina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal avanzada¹⁰. La medición del FG con Cr⁵¹-EDTA en infusión continua es la técnica recomendada en pacientes con insuficiencia renal avanzada¹⁰, aunque la medición con DTPA, sobre todo cuando se toman tres muestras, y I¹²⁵thalamato son comparables en precisión¹¹⁻¹³. En algunos estudios se ha observado que la fórmula MDRD infraestima el FG medido con DTPA en sujetos con función renal normal, o en pacientes con grados moderados de insuficiencia renal¹⁴. Debido a que el algoritmo MDRD deriva de mediciones del FG con I¹²⁵thalamato³, no se puede descartar que parte de las diferencias entre las estimaciones obtenidas con esta fórmula y las mediciones del FG con otros métodos isotópicos distintos al I¹²⁵thalamato sean debidas a las variaciones del referente de máxima fiabilidad. No obstante, parece improbable que esta circunstancia sea la única causa para explicar las grandes diferencias entre estudios.

Las diferencias en las características demográficas y antropométricas también podrían explicar parte de estas discrepancias. La edad media fue inferior y el porcentaje de varones más elevado en la población estudiada por Poggio y cols.⁶ que en la población incluida en el presente estudio. Como se muestra en el análisis de regresión sobre los determinantes del error de la estimación CG con respecto al FG-DTPA realizados en el presente estudio (tabla III), la edad tendió a infraestimar el FG, mientras que el sobre-

peso medido por el índice de masa corporal tuvo un efecto contrario según la fórmula, sobreestimando el FG-CG, e infraestimando el FG-MDRD. Las mismas discrepancias a las aquí mostradas para edad e índice de masa corporal se han observado en otro estudio¹⁵. Estos hallazgos sugieren que las características demográficas y antropométricas de la población estudiada podrían ser determinantes de la exactitud de las estimaciones indirectas del FG.

Uno de los puntos más oscuros en el algoritmo MDRD es como unas fórmulas que no incluyen datos antropométricos son capaces de estimar el FG corregido a una superficie corporal estándar³. Este dato parece más accidental que premeditado en los objetivos del estudio original que condujeron al desarrollo del algoritmo MDRD. De este modo, cabe esperar que la estimación corregida a superficie corporal sea más exacta cuanto más parecida sean las características antropométricas de la población en estudio con las de la población original.

Los coeficientes de correlación entre estimaciones del FG y su medición fueron inferiores a los obtenidos en otros estudios (figs. 2 y 3). Estos resultados, no obstante, son altamente esperables, ya que el ajuste lineal de las estimaciones del FG con estas fórmulas depende mucho del rango de valores de la muestra. Así, si en nuestro estudio se hubieran incluido simplemente 4 ó 5 estimaciones con valores de FG entre 30 y 70 ml/min, los ajustes superarían coeficientes de correlación de 0,85 (datos calculados pero no mostrados).

La creatinina sérica fue la principal fuente de error en las desviaciones de las estimaciones del FG con respecto al FG medido. Este hallazgo no es sorprendente, ya que este parámetro es el que más peso tiene en los resultados que se obtienen con ambas fórmulas. Aunque la calibración del método con el que se mide la creatinina es importante en las estimaciones del FG en rangos normales⁴, otros factores como la variable secreción tubular de creatinina en la insuficiencia renal, la ingesta de carne, o la masa muscular podrían ser claves para explicar el error en las estimaciones indirectas del FG en pacientes con insuficiencia renal avanzada¹⁶.

En conclusión, las estimaciones indirectas del FG son inexactas en una población española con insuficiencia renal avanzada. Los resultados menos sesgados y más precisos fueron obtenidos con la fórmula CG corregida a superficie corporal estándar. La principal aplicación clínica de estos hallazgos es que las estimaciones del FG son instrumentos muy útiles para determinar el grado de severidad de la insuficiencia renal, pero que debido a su inexactitud, deben ser valorados con flexibilidad a la hora de tomar decisiones importantes como es el inicio de la diálisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. K/DOQI Clinical practical guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 39 (Supl. 1): S76-S110, 2002.
2. Crockcroft D, Gault M: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: a more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
4. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H: Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinina assay. *Am J Kidney Dis* 44: 84-93, 2004.
5. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: the effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Eng J Med* 330: 877-884, 1994.
6. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM: Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 459-466, 2005.
7. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI: Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1085-1092, 2002.
8. Bröchner-Mortensen J: Current status on assessment and measurement of glomerular filtration rate. *Clin Physiol* 5: 1-17, 1985.
9. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1: 307-310, 1986.
10. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, Fommei E, Piepsz A, Russell C, Taylor A, Thomsen HS, Volterrani D: Report of the radionuclides in nephrourology committee on renal clearance. *J Nucl Med* 37: 1883-1890, 1996.
11. Fleming JS, Wilkinson J, Oliver RM, Ackery DM, Blake GM, Waller DG: Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium^{99m} diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium⁵¹ ethylenediaminetetraacetic acid. *Eur J Nucl Med* 18 (6): 391-395, 1991.
12. O'Malley JP, Ziessman HA: Quantitation of renal function using radioisotopic techniques. *Clin Lab Med* 13: 53-68, 1993.
13. Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J: Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc-labelled diethylenetriaminepentaacetate, ⁵¹Cr labelled ethylenediaminetetraacetate and inulin in man. *Clin Sci* 66: 613-619, 1984.
14. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK: A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2573-2580, 2003.
15. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, De Zeeuw D, Curham GC, De Jong PE, for the Prevend Study Group. Drawbacks of the use of indirect estimates of renal function to evaluate the effect of risk factors on renal function. *J Am Soc Nephrol* 15:1316-1322, 2004.
16. Perrone RD, Madias NE, Levey AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38: 1933-1953; 1990.