

Ver comentario editorial en página 143

## Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular

R. Montañés Bermúdez<sup>1</sup>, J. Bover Sanjuán<sup>2</sup>, A. Oliver Samper<sup>1</sup>, J.A. Ballarín Castán<sup>2</sup>, S. Gràcia García<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Laboratorio y <sup>2</sup>Nefrología. Fundació Puigvert. Universitat Autònoma de Barcelona FP/UAB. Red Nacional de Investigación en Nefrología (REDINREN). Instituto de Investigación Carlos III. Madrid

Nefrología 2010;30(2):185-94

### RESUMEN

**Introducción:** Recientemente el grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ha publicado una nueva ecuación de estimación del filtrado glomerular (FG) desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos a los que se midió el FG mediante aclaramiento de iotalamato (media 68 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, DE 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina. La ecuación de CKD-EPI mejoró los resultados en cuanto a exactitud y precisión de la ecuación de elección actual MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease-Isotopic Dilution Mass Spectrometry) en especial para valores de FG superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en un grupo de 3.896 individuos. **Material y métodos:** El objetivo de nuestro estudio fue comparar los valores de FG estimado utilizando la nueva ecuación de CKD-EPI frente a MDRD-IDMS en una amplia cohorte de 14.427 pacientes (5.234 mujeres y 9.193 hombres) y analizar las repercusiones que el uso de CKD-EPI tendría a la hora de clasificar a la población en distintos estadios de enfermedad renal crónica (ERC) en función de su FG. **Resultados:** La media del FG estimado fue 0,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> más alto por CKD-EPI que por MDRD-IDMS en el grupo total, 1,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> más alto en el grupo de mujeres y 0,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> más bajo para los hombres. El porcentaje de concordancias en cuanto a asignación de estadio de ERC por ambas ecuaciones osciló entre el 79,4% para el estadio de ERC 3A y el 98,6% para el estadio de ERC 5. Para individuos de edad inferior a 70 años, un 18,9 y un 24% asignados por MDRD-IDMS a estadios de

ERC 3B y ERC 3A fueron reclasificados como ERC 3A y ERC 2 por CKD-EPI, respectivamente. Para los mismos estadios en el grupo de mujeres de menos de 70 años, el porcentaje de casos reclasificados por CKD-EPI ascendió hasta el 34,4 y el 33,4%, respectivamente. **Conclusiones:** La nueva ecuación de estimación del FG CKD-EPI reclasifica hacia estadios de valor de FG superior un importante número de individuos, en especial mujeres de edad inferior a 70 años, catalogados como ERC 3 por MDRD-IDMS.

**Palabras clave:** Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular. Filtrado glomerular. MDRD-IDMS. CKD-EPI.

*Assessment of the new CKD-EPI equation to estimating glomerular filtration rate*

### ABSTRACT

**Introduction:** A recent report by the CKD-EPI Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) group describes a new equation to estimate the glomerular filtration rate (GFR). This equation has been developed from a population of 8,254 subjects who had the GFR measured by iohalamate clearance (mean 68 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, SD 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). It includes variables such as serum creatinine, age, sex and race with different formula according to race, sex and creatinine value. The CKD-EPI equation improved the accuracy and precision results of the current first-choice MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease-Isotopic Dilution Mass Spectrometry) formula, specially for GFR >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in a group of 3,896 subjects. **Methods:** The goal of our study was to compare the estimated GFR by using the new equation CKD-EPI with MDRD-IDMS in a wide cohort of 14,427 patients (5,234 women and 9,193 men), and to analyze the impact of the new CKD-EPI formula on the staging of patients with CKD. **Results:** Mean estimated GFR was 0.6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> higher with CKD-EPI as compared to MDRD-IDMS for the whole group, 1.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> higher for women and 0.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Correspondencia:** Rosario Montañés Bermúdez

Servicio de Laboratorio.

Fundació Puigvert.

C/ Cartagena 340-350.

08025 Barcelona.

rmontanes@fundacio-puigvert.es

lower for men. The percentage of CKD staging concordance between equations varied from 79.4 % for stage 3A and 98.6% for stage 5. For those patients younger than 70 years, 18.9 % and 24 % MDRD-IDMS stages 3B and 3A were reclassified as CKD 3A and 2 by CKD-EPI, respectively. For the same stages in the group younger than 70 years, the percentage of reclassified patients increased up to 34.4% and 33.4%, respectively. **Conclusion:** The new CKD-EPI equation to estimate the GFR reclassifies an important number of patients to higher CKD stages (higher GFR), specially younger women, classified as CKD stage 3 by MDRD-IDMS.

**Key words:** Estimation of glomerular filtration rate equations. Glomerular filtration rate. MDRD. MDRD-IDMS. CKD-EPI.

## INTRODUCCIÓN

Distintos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que la enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública<sup>1-6</sup>. Su presencia se ha relacionado con un riesgo elevado de insuficiencia renal crónica terminal, enfermedad cardiovascular y muerte<sup>7</sup>.

Datos procedentes del estudio EPIRC muestran que la prevalencia de ERC valorada a partir de la presencia de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (estadios 3-5 no en diálisis) es del 6,5% en la población española de más de 18 años<sup>8-10</sup>.

El mejor índice para valorar la función renal es la medida del FG. Dado que las medidas directas del aclaramiento de inulina o la medición por métodos isotópicos son engorrosas, caras y sin aplicabilidad en la clínica diaria, se han hecho populares las estimaciones del FG a partir de ecuaciones que tienen en cuenta la creatinina sérica y distintas variables como la edad, sexo, raza y área corporal<sup>11-13</sup>. Estas ecuaciones mejoran la mala relación existente entre creatinina y el FG. En la actualidad la mayoría de Sociedades científicas<sup>14,22</sup>, incluyendo la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), a través del Documento de Consenso sobre estimación del Filtrado Glomerular en el que nuestro grupo ha participado activamente<sup>14</sup>, aconsejan el uso de la ecuación del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) para la estimación del FG siempre que se solicita la determinación de creatinina sérica, ya sea en su versión clásica (MDRD-4) o en la versión preferible MDRD-IDMS, en función de si el método analítico utilizado en la determinación de creatinina presenta trazabilidad o no frente al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS)<sup>15</sup>. Sin embargo, factores como la población origen de la ecuación (individuos con cierto grado de ERC) y los problemas de falta de estandarización de la medida de creatinina sérica (en fase avanzada de resolución) han supuesto un problema a su aplicabilidad,

y no se recomienda que se expongan con el valor numérico exacto los resultados de FG superiores a 60 o 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dependiendo de la guía de práctica clínica consultada<sup>14-23</sup>. Por esta misma razón, se ha preconizado la necesidad de buscar nuevos marcadores de función renal o nuevas ecuaciones de estimación del FG que mejoren los resultados de MDRD.

El CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) es un grupo de investigación dependiente del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK) formado para desarrollar y validar ecuaciones de estimación del FG a partir de datos procedentes de distintos estudios. Recientemente, este grupo ha publicado una nueva ecuación<sup>24</sup>, denominada CKD-EPI, desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos a los que se midió FG mediante aclaramiento de iotalamato (media 68 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, DE = 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), y que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza. Esta ecuación presenta distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina (tabla 1). Según el mismo estudio, la comparación de CKD-EPI frente a MDRD-IDMS pone de manifiesto que la primera produce mejores resultados, en especial para valores de FG superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mejorando la imprecisión y la exactitud frente a la medida directa del FG, motivo por el cual los autores llegan a la conclusión que CKD-EPI debería sustituir a MDRD-IDMS en la práctica clínica habitual.

El objetivo de este estudio es comparar los valores de FG estimado utilizando la nueva ecuación de CKD-EPI frente a MDRD-IDMS en una amplia cohorte de pacientes y analizar las repercusiones que tiene la nueva ecuación sobre la clasificación de la población en distintos estadios de ERC en función de su FG.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se han empleado los datos procedentes de una cohorte de 28.123 pacientes, 8.406 mujeres y 19.717 hombres, de edades comprendidas entre 18 y 97 años, para quienes, entre enero de 2006 y mayo de 2009, se solicitó la medida de creatinina para valoración de su función renal en el laboratorio de la Fundación Puigvert.

La Fundación Puigvert es un centro monográfico de referencia uronefroandrológica ubicado en el seno del Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona y que atiende a una población aproximada de 450.000 habitantes del área urbana de Barcelona.

Todos los resultados de creatinina se acompañaron de una estimación del FG obtenido a partir de la ecuación de MDRD-

**Tabla 1.** Ecuación de estimación del filtrado glomerular CKD-EPI**Etnia negra**

## Mujeres

- Si creatinina  $\leq 62$ : FG estimado =  $166 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina  $>62$ : FG estimado =  $166 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

## Hombres

- Si creatinina  $\leq 80$ : FG estimado =  $163 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina  $>80$ : FG estimado =  $163 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

**Etnia blanca y otras**

## Mujeres

- Si creatinina  $\leq 62$ : FG estimado =  $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina  $>62$ : FG estimado =  $144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

## Hombres

- Si creatinina  $\leq 80$ : FG estimado =  $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{\text{edad}}$
- Si creatinina  $>80$ : FG estimado =  $141 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,9]^{-1,209}) \times 0,993^{\text{edad}}$

FG: filtrado glomerular, expresado en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; creatinina expresada en  $\mu\text{mol/l}$ ; edad expresada en años.

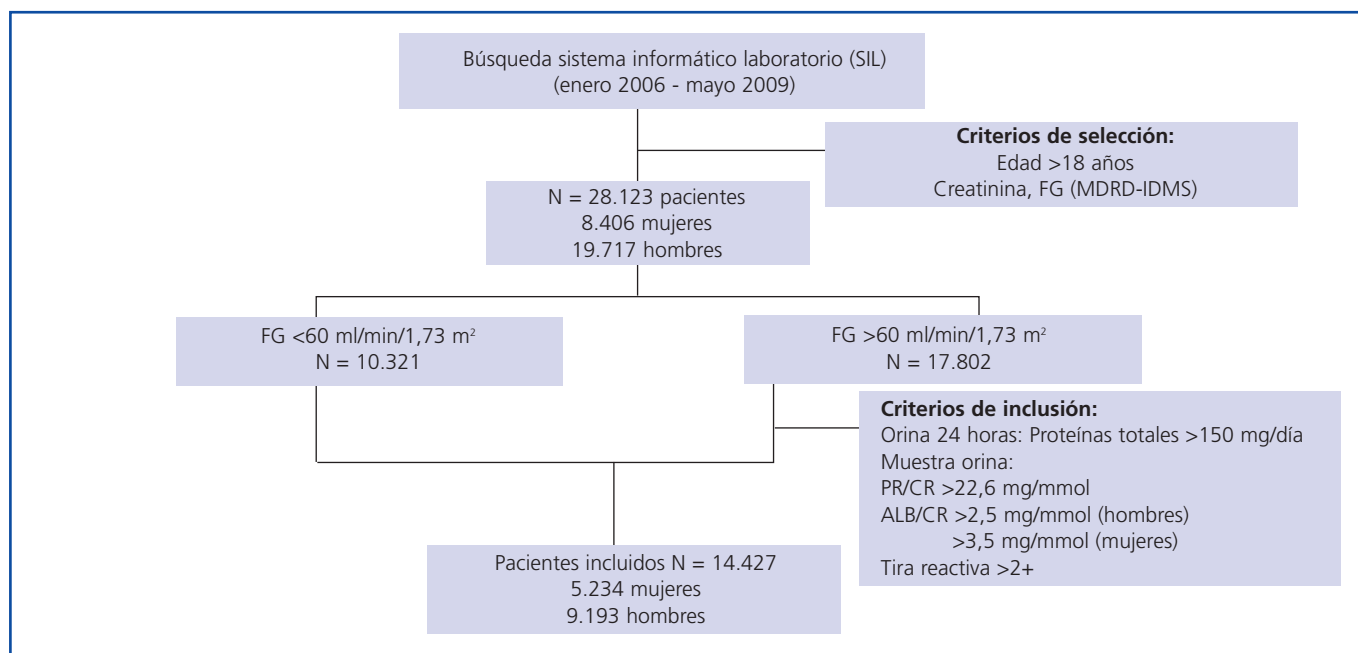
IDMS, así como de un comentario clínico del estadio de ERC asignado en función del valor del FG siguiendo las recomendaciones del Documento de Consenso sobre estimación del Filtrado Glomerular elaborado por la SEQC y la S.E.N.<sup>14</sup>.

Del grupo de pacientes con FG superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sólo fueron incluidos los casos que presentaron proteinuria patológica valorada a partir de la eliminación de proteínas totales en orina de 24 horas, por el cálculo del cociente proteína/creatinina o albúmina/creatinina en muestra de orina matutina o presencia de proteínas en la tira reactiva en una muestra de orina aleatoria. Finalmente, la cohorte de pacientes incluidos en el estudio fue de 14.427, 5.234 mujeres y 9.193 hombres. Los criterios de selección e inclusión de pacientes se exponen en la figura 1.

En algunos de los pacientes la valoración de su función renal se realizó en varias ocasiones por lo que el número total de determinaciones incluidas en el estudio fue de 51.579.

**Métodos**

La determinación de creatinina en suero se realizó mediante un método de Jaffé cinético compensado (Roche Diagnostics) que presenta trazabilidad frente al método de referencia IDMS. Los valores se expresaron en  $\mu\text{mol/l}$ . El FG estimado se calculó a partir de la ecuación de MDRD-IDMS y de CKD-EPI y los valores se expresaron como ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En orina, las proteínas totales se cuantificaron por un método turbidimétrico con cloruro de benzetonio, la albúmina mediante inmunoturbidimetría con anticuerpos policlonales y la



**Figura 1.** FG (MDRD-IDMS): filtrado glomerular estimado por la ecuación de MDRD-IDMS; PR/CR: cociente proteínas totales en orina/creatinina en orina; ALB/CR: cociente albúmina en orina/creatinina en orina.

creatinina a partir de un método de Jaffé cinético. Todas las determinaciones de realizaron en el analizador Cobas Integra 700® (Roche Diagnostics) hasta noviembre de 2007 y posteriormente en el analizador Cobas 6000® (Roche Diagnostics). La valoración de la proteinuria en tira reactiva se realizó mediante el sistema Combur Test® M con lectura automática de la misma en un equipo Miditron M® (Roche Diagnostics); sólo se incluyeron los pacientes con proteinuria ≥2+ que corresponde a una concentración de 0,75 g/l.

Todas las magnitudes biológicas utilizadas en este estudio participaron en programas de control interno y externo de calidad y superaron, en todos los casos, las especificaciones de calidad analítica recomendadas para cada una de ellas.

### Análisis estadístico

Se calcularon la media y desviación estándar de los valores edad, creatinina, FG estimado por MDRD-IDMS ( $FG_{MDRD-IDMS}$ ) y por CKD-EPI ( $FG_{CKD-EPI}$ ) para el grupo completo de población de estudio y diferenciados por sexo.

Se dividió la población en estadios de ERC (1-5) tomando como referencia el valor de FG obtenido por la ecuación de MDRD-IDMS. Dada la amplitud y distinta significación clínica del estadio 3 de ERC, éste se dividió en los subestadios 3A ( $FG$  45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 3B (30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), como recomiendan algunas Sociedades científicas<sup>16,19</sup>. Se cal-

cularon la media y la desviación estándar del valor del FG obtenido para cada estadio por MDRD-IDMS y de CKD-EPI. Mediante el análisis estadístico de Bland-Altman<sup>25</sup>, se calcularon las diferencias entre los valores de FG asignados por cada una de las ecuaciones, que se expresaron en valores absolutos ( $FG_{MDRD-IDMS} - FG_{CKD-EPI}$ , ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y como porcentaje de las diferencias ( $[(FG_{MDRD-IDMS} - FG_{CKD-EPI}) / FG_{MDRD-IDMS}] \times 100, \%$ ).

Finalmente, se valoró el porcentaje de concordancias en cuanto a asignación de estadio de ERC por ambas ecuaciones y, en caso de existir discordancias, cómo CKD-EPI reclasificaba a los pacientes.

Todos los análisis fueron realizados utilizando los programas SPSS Statistical Analysis® (versión 17.0) y MedCalc® (MedCalc Software, versión 8.1.0.0).

### RESULTADOS

En la tabla 2 se exponen las características demográficas de la población estudiada, así como los valores obtenidos para creatinina sérica y FG estimado por ambas ecuaciones para el grupo total de casos y según sexo. Los valores de FG fueron significativamente diferentes ( $p < 0,001$ ) entre hombres y mujeres tanto por MDRD-IDMS como por CKD-EPI. La media del FG estimado fue 0,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> más alto por CKD-EPI en el grupo total, 1,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> más alto en el grupo de mujeres y 0,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> más bajo para los hombres.

**Tabla 2.** Características demográficas de la población en cuanto a sexo, edad y distribución por intervalos de edad

	Total	Mujeres	Hombres
<b>N.º de pacientes<sup>a</sup></b>	14.427	5.234 (36,3)	9.193 (63,7)
<b>Edad<sup>b</sup> (años)</b>	63 (16)	61 (17)	64 (15)
<b>Intervalos de edad<sup>b</sup></b>			
<b>18-40 años</b>	1.724 (11,9)	868 (16,6)	856 (9,3)
<b>41-50 años</b>	1.346 (9,3)	599 (11,4)	747 (8,1)
<b>51-60 años</b>	2.279 (15,8)	824 (15,7)	1.455 (15,8)
<b>61-70 años</b>	2.994 (20,8)	925 (17,7)	2.069 (22,5)
<b>71-80 años</b>	4.139 (28,7)	1.311 (25,0)	2.828 (30,8)
<b>&gt;80 años</b>	1.945 (13,5)	707 (13,5)	1.238 (13,5)
<b>Creatinina<sup>b</sup></b>			
(µmol/l)	116 (90)	100 (80)	125 (95)
<b>FG (MDRD-IDMS)<sup>b</sup></b>			
(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	67,6 (30,6)	68,5 (33,0)	67,2 (29,2)
<b>FG (CKD-EPI)<sup>b</sup></b>			
(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	68,2 (29,0)	70,4 (31,6)	67,0 (27,4)

<sup>a</sup>Valores expresados como número total de casos y porcentaje (entre paréntesis).

<sup>b</sup>Valores de creatinina, filtrado glomerular (FG) estimado por MDRD-IDMS y por CKD-EPI expresados como media y desviación estándar (entre paréntesis).

El estudio de concordancias entre ambas ecuaciones, es decir, individuos que eran catalogados en el mismo estadio de ERC, tomando como referencia el estadio asignado por MDRD-IDMS, osciló entre el 79,4% para el estadio de ERC 3A y el 98,6% para el estadio de ERC 5 (tabla 3) cuando la evaluación se realizó sobre el grupo total de individuos. La diferenciación por sexos puso de manifiesto que la concordancia era mayor para el grupo de hombres, oscilando entre el 81,7% para ERC 3A y el 99,2% para ERC 5 y menor en el caso de las mujeres, destacando que sólo en un 74,3% y un 76,0% de los casos ambas ecuaciones asignaban a los pacientes del mismo modo para los estadios de ERC 3A y 2, respectivamente. Dado el elevado número de pacientes con edad avanzada (un 42,2% con más de 70 años) evaluamos la repercusión de la variable edad sobre la nueva ecuación, observando un menor grado de concordancias entre ambas ecuaciones para el grupo de edad inferior a 70 años.

Las mayores diferencias entre ambas ecuaciones se observaron cuando se incluían a la vez las variables sexo y edad. La tabla 4 muestra el número y porcentaje de casos concordantes en asignación de estadio por ambas ecuaciones (*en color negro y negrita*), así como la reclasificación asignada por CKD-EPI en los casos discordantes. Para ERC estadio 4 y 5 el grado de concordancia fue superior al 87 y al 95%, respectivamente, en todos los casos, con independencia de la edad y del sexo. Para el estadio de ERC 3B, las mayores discrepancias afectaron al grupo de mujeres de menos de 70 años, con un 24,7% de casos que fueron reclasificadas como ERC 3A por CKD-EPI. Para el estadio 3A la nueva ecuación mejoró el estadio de ERC en el grupo de menos de 70 años independientemente del sexo. Para los estadios con FG superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> el comportamiento de CKD-EPI frente a MDRD-IDMS fue variable, y destacaba que

más del 40% de los individuos mayores de 70 años pasaron de ERC estadio 1 a ERC estadio 2.

En la tabla 5 se exponen los valores de creatinina sérica y FG asignados por ambas ecuaciones para los distintos estadios de ERC, así como los resultados del análisis de Bland-Altman, expresados en forma de valores absolutos de las diferencias (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y como porcentaje, para todos los casos y diferenciando por sexos. Un valor positivo indica sobrestimación de los valores del FG obtenidos a partir de CKD-EPI con respecto a los del MDRD-IDMS y viceversa. De modo general, con la nueva ecuación se obtuvieron valores de FG discretamente inferiores para los estadios de ERC 4-5 y más elevados para el resto. El análisis por sexos evidenció que CKD-EPI generó valores de FG más altos en todos los estadios (con excepción del estadio de ERC 5), destacando un incremento de los valores de FG del 8,5 y del 9,2% para los estadios de ERC 2 y ERC 3, respectivamente, en el grupo de mujeres.

## DISCUSIÓN

Con la publicación de las Guías de la National Kidney Foundation (NKF)-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)<sup>16</sup> en el año 2002 se sentaron las bases para la definición y clasificación en estadios de la ERC. De acuerdo a los criterios de la K/DOQI se entiende por ERC:

1. La presencia de un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses.
2. La presencia de lesión renal, con o sin descenso del FG durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses, puesta de manifiesto directamente, a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente, por

**Tabla 3.** Concordancias en la clasificación de estadios de enfermedad renal crónica entre el filtrado glomerular (FG) estimado a partir de la ecuación MDRD-IDMS y CKD-EPI

### Clasificación en estadios según FGMDRD-IDMS

		ERC 1	ERC 2	ERC 3A	ERC 3B	ERC 4	ERC 5
	<b>Grupo total de casos</b>	1.434 (89,7)	2.115 (84,3)	9.530 (79,4)	10.575 (85,4)	10.748 (91,2)	11.123 (98,6)
	<b>Hombres</b>	828 (86,1)	1.477 (88,4)	6.752 (81,7)	6.970 (86,6)	6.709 (91,7)	6.947 (99,2)
Sexo	<b>Mujeres</b>	606 (95,1)	638 (76,0)	2.778 (74,3)	3.605 (83,0)	4.039 (90,4)	4.176 (97,5)
Edad	<b>&lt;70 años</b>	1.304 (99,6)	1.240 (75,8)	5.250 (72,2)	5.448 (80,0)	5.843 (90,8)	6.842 (97,7)
	<b>&gt;70 años</b>	130 (44,8)	875 (100)	4.280 (90,4)	5.127 (90,8)	4.905 (91,6)	4.281 (100)

Valores expresados como número total de casos coincidentes y porcentaje de concordancias (entre paréntesis).



**Tabla 4.** Concordancias (en *color negro y negrita*) en la clasificación de estadios de enfermedad renal crónica (ERC) entre el filtrado glomerular (FG) estimado a partir de la ecuación MDRD-IDMS y CKD-EPI, tomando como referencia el FG por MDRD-IDMS, y considerando a la vez la variables sexo y edad. En *color azul* individuos reclasificados hacia estadios de FG superior por CKD-EPI. En *letra normal* individuos reclasificados hacia estadios de FG inferior por CKD-EPI

			FG (MDRD-IDMS)						
			ERC 1	ERC 2	ERC 3A	ERC 3B	ERC 4	ERC 5	
Mujeres	<70 años	FG (CKD-EPI)	ERC 1	<b>572</b> <b>(100)</b>	<b>201</b> <b>(33,4)</b>				
			ERC 2		<b>400</b> <b>(66,6)</b>	<b>828</b> <b>(34,4)</b>			
			ERC 3A			<b>1.581</b> <b>(65,6)</b>	<b>599</b> <b>(24,7)</b>		
			ERC 3B				<b>1.824</b> <b>(75,3)</b>	<b>300</b> <b>(12,7)</b>	
			ERC 4					<b>2.068</b> <b>(87,3)</b>	<b>107</b> <b>(4,1)</b>
			ERC 5					2 (0,1)	<b>2.496</b> <b>(95,9)</b>
	>70 años	FG (CKD-EPI)	ERC 1	<b>34</b> <b>(52,3)</b>					
			ERC 2	31 (47,7)	<b>238</b> <b>(100)</b>	<b>87</b> <b>(6,5)</b>			
			ERC 3A			<b>1.197</b> <b>(89,9)</b>	<b>39</b> <b>(2,0)</b>		
			ERC 3B			47 (3,5)	<b>1.781</b> <b>(92,2)</b>	<b>7</b> <b>(0,3)</b>	
			ERC 4				98 (5,1)	<b>1.971</b> <b>(93,9)</b>	
			ERC 5					121 (5,8)	<b>1.680</b> <b>(100)</b>
Hombres	<70 años	FG (CKD-EPI)	ERC 1	<b>732</b> <b>(99,3)</b>	<b>194</b> <b>(18,8)</b>				
			ERC 2	5 (0,7)	<b>840</b> <b>(81,2)</b>	<b>1197</b> <b>(24,6)</b>			
			ERC 3A			<b>3.669</b> <b>(75,4)</b>	<b>678</b> <b>(15,7)</b>		
			ERC 3B				<b>3.624</b> <b>(83,9)</b>	<b>230</b> <b>(5,7)</b>	
			ERC 4				16 (0,4)	<b>3.775</b> <b>(92,9)</b>	<b>53</b> <b>(1,2)</b>
			ERC 5					57 (1,4)	<b>4.346</b> <b>(98,8)</b>
	>70 años	FG (CKD-EPI)	ERC 1	<b>96</b> <b>(42,7)</b>					
			ERC 2	129 (57,3)	<b>637</b> <b>(100)</b>	<b>19</b> <b>(0,6)</b>			
			ERC 3A			<b>3.083</b> <b>(90,6)</b>			
			ERC 3B			301 (8,8)	<b>3.346</b> <b>(89,7)</b>		
			ERC 4				384 (10,3)	<b>2.934</b> <b>(90,1)</b>	
			ERC 5					324 (9,9)	<b>2.601</b> <b>(100)</b>

Valores expresados como número total de casos y porcentaje de concordancias (entre paréntesis).

**Tabla 5.** Valores de creatinina sérica, filtrado glomerular obtenido a partir de las ecuaciones MDRD-IDMS ( $FG_{MDRD-IDMS}$ ) y CKD-EPI ( $FG_{CKD-EPI}$ ) para los distintos estadios de enfermedad renal crónica (ERC) y análisis de concordancias mediante Bland-Altman de los valores de  $FG_{CKD-EPI}$  y  $G_{MDRD-IDMS}$

	Clasificación en estadios según $FG_{MDRD-IDMS}$					
	ERC 1	ERC 2	ERC 3A	ERC 3B	ERC 4	ERC 5
<b>Creatinina<sup>a</sup></b>						
( $\mu\text{mol/l}$ )	61,5 (10,8)	84,6 (13,7)	114 (16)	150 (24)	238 (53)	571 (220)
<b><math>FG_{MDRD-IDMS}</math><sup>a</sup></b>						
( $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ )	110,5 (19,2)	74,1 (8,4)	52,3 (4,3)	37,5 (4,3)	22,4 (4,4)	9,1 (3,2)
<b><math>FG_{CKD-EPI}</math><sup>a</sup></b>						
( $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ )	105,4 (12,9)	78,6 (10,8)	52,4 (4,3)	37,4 (4,3)	22,4 (4,4)	8,8 (3,2)
<b>Mujeres</b>						
Media diferencias <sup>b</sup>						
$FG_{CKD-EPI} - FG_{MDRD-IDMS}$	2,6	6,8	5,1	2,9	1,2	-0,2
( $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ )	(26,6 a -21,5)	(15,5 a -1,8)	(9,0-1,3)	(5,6-0,2)	(2,9 a -0,4)	(0,7 a -1,1)
Media diferencias <sup>b</sup>						
$[(FG_{MDRD-IDMS} - FG_{CKD-EPI} / FG_{MDRD-IDMS})] \times 100, \%$	4,1	8,5	9,2	7,3	5,2	-2,7
(%)	(25,3 a -17,1)	(18,6 a -1,5)	(15,5-3,0)	(13,5-1,1)	(11,5 a -1,1)	(7,7 a -3,2)
<b>Hombres</b>						
Media diferencias <sup>b</sup>						
$FG_{CKD-EPI} - FG_{MDRD-IDMS}$	6,3	3,2	1,4	0,2	-0,5	-0,4
( $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ )	(33,6 a -20,8)	(11,2 a -4,6)	(6,6 a -3,8)	(3,9 a -3,5)	(1,4 a -2,4)	(0,4 a -1,3)
Media diferencias <sup>b</sup>						
$[(FG_{MDRD-IDMS} - FG_{CKD-EPI} / FG_{MDRD-IDMS})] \times 100, \%$	5,5	4,1	2,4	0,3	-2,4	-5,8
(%)	(28,2 a -17,1)	(14,0 a -5,7)	(12,0 a -7,1)	(9,9 a -9,3)	(6,1 a -11,0)	(3,6 a -15,2)

<sup>a</sup>Valores expresados como media y desviación estándar (entre paréntesis).

<sup>b</sup>Valores expresados como media de las diferencias en valores absolutos ( $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) y porcentajes (%) e intervalos del 95% (media  $\pm$  1,96 desviaciones estándar).

la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o en técnicas de imagen.

La combinación de ambos criterios diagnósticos es la base para la clasificación de la ERC en 5 estadios. A destacar que en los estadios iniciales (1 y 2) el valor del FG no es diagnóstico por sí mismo y precisa de la presencia de algún marcador asociado de lesión renal.

En la actualidad las diferentes guías de práctica clínica sobre ERC recomiendan valorar el FG a partir de ecuaciones basadas en la determinación de creatinina y distintas variables del tipo edad, sexo o etnia. Aunque en este sentido han sido muchas las ecuaciones publicadas, en la actualidad la de mayor aceptación es la ecuación de MDRD. El uso de la ecuación MDRD ha supuesto un gran avance en el diagnóstico precoz de la ERC. Este hecho implica importantes ventajas, ya que permite instaurar distintas terapias dirigidas a conseguir detener o enlentecer la progresión de la enfermedad renal y tratar precozmente sus complicaciones (anemia, hiperparatiroidismo secundario, etc.) con la finalidad, en último término, de mejorar la calidad y supervivencia de estos pacientes<sup>26-28</sup>.

Sin embargo, la ecuación de MDRD presenta una serie de limitaciones derivadas de la población utilizada en su desarrollo<sup>12</sup>, es decir, mayoritariamente individuos con distintos grados de ERC (FG medio de  $40 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ). Destacan su imprecisión y la infraestimación sistemática<sup>29-34</sup>, sobre todo para valores de FG superiores a  $90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Dicha infraestimación puede ocasionar que algunos individuos puedan ser sometidos a exploraciones innecesarias, a infradiagnóstico cuando se utilicen fármacos excretados por el riñón, a evitar la realización de procedimientos diagnósticos que requieren el uso de contrastes para técnicas de imagen y a recibir terapias más agresivas para conseguir una reducción de factores de riesgo cardiovascular. Por otro lado, la prácticamente nula presencia de etnias distintas a la caucásica o la negra en la población a partir de la cual se originó esta ecuación ha dado lugar a la publicación de ecuaciones con factores de ajuste específicos para etnias distintas<sup>35,36</sup>.

Por todo ello, se ha preconizado la necesidad de buscar nuevos marcadores de función renal o nuevas ecuaciones de estimación del FG que mejoren los resultados de MDRD, especialmente para FG superiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La cistatina C es un marcador de filtración glomerular endógeno propuesto como alternativa a la creatinina y a las ecuaciones de estimación del FG para la valoración de la función renal. En los últimos años se han publicado numerosos estudios que comparan cistatina C con creatinina como marcadores de FG. La mayoría, pero no todos, indican la superioridad de cistatina C. Por otro lado, existen diferentes ecuaciones de estimación del FG basadas en cistatina y desarrolladas en distintas poblaciones. En la comparación de dichas ecuaciones con MDRD-4 o MDRD-IDMS se producen resultados heterogéneos<sup>37-41</sup>. Hoy por hoy, independientemente de las expectativas que la cistatina C genera como mejor marcador de FG, en especial para valores elevados, ninguna guía de práctica clínica incluye su uso como parámetro de cribado de ERC.

Recientemente, el grupo CKD-EPI ha publicado una nueva ecuación, desarrollada a partir de una población de 8.254 participantes en 10 estudios clínicos que incluían a pacientes con distintas características clínicas, con y sin enfermedad renal y con un amplio rango de valores de FG<sup>24</sup>. Todos los individuos incluidos en la población de la que se derivó la nueva ecuación tenían una medida del FG mediante aclaramiento de iotalamato (media 68 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, DE = 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y los valores de creatinina sérica (media 145 μmol/l) recalibrados frente al método enzimático de Roche que presenta trazabilidad frente al método de referencia de IDMS. La edad media de la población fue de 47 años, con escasa representación de pacientes ancianos, con un 9% de casos de edades comprendidas entre 66 y 70 años y sólo un 3% de edades superiores a 71 años. La ecuación se obtuvo a partir de una regresión lineal para estimar el logaritmo del FG medido a partir de los valores de creatinina obtenidos, incluyendo las variables edad, sexo y etnia. Existen diferentes versiones de la ecuación en función de la raza y dentro de la misma etnia hay ecuaciones distintas en función del sexo y del valor de la creatinina (tabla 1). La ecuación CKD-EPI fue posteriormente validada en un grupo de población independiente de 3.896 individuos procedentes de 16 estudios.

La comparación de la nueva ecuación frente a MDRD-IDMS pone de manifiesto que CKD-EPI mejora los resultados, en especial para valores de FG altos, manteniendo la misma exactitud que MDRD-IDMS para los valores de FG inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, con menor desviación (mediana de las diferencias entre FG medido y estimado de 2,5 frente a 5,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mejora de la imprecisión (rango intercuartílico de las diferencias 16,6 frente a 18,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y mayor exactitud (porcentaje de estimaciones del FG dentro del 30% del FG medido, 84,1 frente a 80,6%). La aplicación de CKD-EPI en el estudio NHANES (1999-2006) evidenció que la mediana del FG estimado fue de 94,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

frente a 85,0 estimado con MDRD-IDMS, con una prevalencia de ERC del 11,5 frente al 13,1%, reducción de prevalencia que se produce básicamente por un descenso de los casos clasificados por MDRD-IDMS como ERC en estadio 3. Por otro lado, la reclasificación de los pacientes por CKD-EPI incrementó la prevalencia de ERC en estadio 1 a expensas de una reducción de la prevalencia de ERC en estadios 2 y 3.

La generalización de nuevas ecuaciones para valorar el FG pasa por la validación de las mismas en poblaciones con distintas características clínicas. El objetivo de nuestro estudio fue comparar en un importante número de pacientes, con un amplio rango de valores de FG, los resultados de éste obtenidos mediante la ecuación MDRD-IDMS y la nueva ecuación CKD-EPI y cómo ello afectaba a la clasificación en estadios de ERC.

Nuestros resultados indican que la nueva ecuación produce valores más elevados que los obtenidos con MDRD-IDMS. Este incremento en el FG conlleva una reclasificación de los pacientes a estadios superiores de ERC, de modo que un 9,8% de los casos que eran catalogados como ERC 3B pasan a ser 3A, un 17% de ERC 3A pasan a ser clasificados como ERC 2 y un 15,7% pasan de ERC 2 a ERC 1. Además, el análisis por subgrupos de edad demostró que este desplazamiento hacia estadios de FG superiores era mayor en el grupo de menos de 70 años, con un 18,9, un 34,1 y un 24,0% que pasaron de ERC 3B a 3A, de ERC 3A a 2 y de ERC 2 a ERC 1, respectivamente.

A pesar de que sólo el 3,7% de los individuos incluidos en el desarrollo de la ecuación CKD-EPI tenían más de 70 años, el porcentaje de concordancias obtenido en nuestro estudio para este grupo supera el 90% de los casos para los estadios de ERC 2 a 5; en cambio, para los asignados a ERC 1 por MDRD-IDMS, un elevado número de casos fueron catalogados como ERC 2 por CKD-EPI. Creemos que esta reasignación hacia un estadio de menor FG es el resultado de los valores excesivamente elevados de FG obtenidos por MDRD-IDMS en algunos individuos de este grupo de población, valores difícilmente creíbles dado el descenso fisiológico del mismo asociado a la edad y que se obtienen como consecuencia de las bajas concentraciones de creatinina sérica que presentaron muchos de estos pacientes. La ecuación de CKD-EPI contempla distintas versiones en función del valor de creatinina, como se observa en la tabla 1, con la finalidad de ajustar mejor los resultados al verdadero valor del FG obtenido mediante aclaramiento de iotalamato.

Como punto más importante de este trabajo debemos destacar que ésta es la primera publicación que trata de validar la nueva ecuación CKD-EPI en nuestro medio y que ha sido realizado en una amplia cohorte de pacientes. No obstante, debe tenerse en cuenta el desconocimiento del verdadero valor del FG, ya que no disponemos de una medida directa del mismo a partir de un método de referencia. Sin embargo, este



trabajo preliminar ya fue realizado en la publicación original, por lo que consideramos que los resultados son, en gran parte, extrapolables. Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Levey en cuanto a la reasignación de los pacientes a estadios superiores de ERC, que afecta de modo especial al grupo catalogado como ERC estadio 3 por MDRD-IDMS y que son consecuencia de las características de la población de la que se derivó CKD-EPI, es decir, individuos con valores medios de FG de 68 frente a 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo origen de la ecuación MDRD, por un lado, y del uso de métodos estandarizados frente al método de referencia para la cuantificación de creatinina sérica, por otro.

Las guías de práctica clínica recientemente consensuadas por la S.E.N. y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC)<sup>42</sup> incluyen como criterio de derivación al nefrólogo los pacientes de edad inferior a 70 años y con valor de FG inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Nuestros resultados indican que un elevado número de pacientes que en la actualidad son considerados candidatos a derivación dejarían de serlo, con las importantes repercusiones sociosanitarias que ello conlleva, ya que ayudaría a la descongestión que en la actualidad están sufriendo los servicios de nefrología mientras continuamos mejorando progresivamente la exactitud y precisión de los métodos de medición y estimación del FG. Asimismo, creemos que en la evaluación de nuevas ecuaciones de estimación del FG otro aspecto importante a tener en cuenta será la valoración de su potencial capacidad predictiva diferencial como factores pronóstico de enfermedad cardiovascular y/o supervivencia.

## Agradecimientos

Este trabajo recibe el apoyo de la Red Renal de Investigación Española (REDinREN) 16/06. RETICS. Instituto de Investigación Carlos III. Madrid.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038-47.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health-problem approaches and initiatives-a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72(3):247-59.
- Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: the AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(Suppl 2):S131-8.
- Singh NP, Ingle GK, Saini VK, Jami A, Beniwal P, Lal M, et al. Prevalence of low glomerular filtration rate, proteinuria and associated risk factors in North India using Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equation: an observational, cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2009;10:4.
- Iseki K. Chronic kidney disease in Japan. *Intern Med* 2008;47(8):681-9.
- Xie Y, Chen X. Epidemiology, major outcomes, risk factors, prevention and management of chronic kidney disease in China. *Am J Nephrol* 2008;28(1):1-7.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
- Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S16-9.
- De Francisco ALM, Otero A, Insuficiencia renal oculta: Estudio EPIRCE. *Nefrología* 2005;25(Suppl 4):66-71.
- Epidemiología de la Enfermedad Crónica en España. Estudio EPIRCE. [Internet]. Consultado en: <http://www.epirce.com/>
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. 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;130:461-70.
- Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Op Nephrol Hypertens* 2001;10(6):785-92.
- Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26(6):658-65.
- National Kidney Disease Education Program [Internet]. Laboratory Professionals. Equations and GFR calculators. Consultado en: [http://nkdpep.nih.gov/labprofessionals/equations\\_and\\_GFR.htm](http://nkdpep.nih.gov/labprofessionals/equations_and_GFR.htm) [Modificada el 14 de enero del 2009, consultada el 7 de junio de 2009].
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S266.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67(6):2089-100.
- The Renal Association [Internet]. RA Guidelines CKD. Consultado en: <http://www.renal.org/pages/pages/guidelines/current/ckd.php> [Modificada el 21 de febrero de 2009, consultada el 1 de junio de 2009].
- CARI. Caring for Australasians with Renal Impairment [Internet]. Consultado en: <http://www.cari.org.au/> [consultada el 5 de junio de 2009].
- Mathew TH, Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement. *Med J Aust* 2005;183(3):138-41.
- Crowe E, Halpin D, Stevens P, Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1530.
- Canadian Society of Nephrology [Internet]. Professional Practice Guidelines. Consultado en: <http://csnscn.ca/english/professional%20practice/guidelines/default.asp?s=1> [consultada el 2 de junio de 2009].
- Mathew TH, Johnson DW, Jones GR, Australasian Creatinine Con-

- sensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: revised recommendations statement. *Med J Aust* 2007;187(8):459-63.
24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
  25. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
  26. Finkelstein FO, Story K, Firanek C, Mendelssohn D, Barre P, Takano T, et al. Health-related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):33-8.
  27. Bover J, Farré N, Andrés E, Canal C, Olaya MT, Alonso M, et al. Update on the treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *J Ren Care* 2009;35(Suppl 1):19-27.
  28. Bover J, Canal C, Marco H, Fernández-Llama P, Bosch RJ, Ballarín J. Diagnostic procedures and rationale for specific therapies in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Contrib Nephrol* 2008;161:222-33.
  29. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2140-4.
  30. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosío FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929-37.
  31. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosío FG, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004;43:112-9.
  32. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1051-60.
  33. 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* 2005;16:459-66.
  34. 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* 2003;14:2573-80.
  35. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD Study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007;11(1):41-50.
  36. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equations for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(10):2937-44.
  37. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51(8):1420-31.
  38. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40(3-4):153-61.
  39. Tidman M, Sjöström, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):154-60.
  40. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(6):610-6.
  41. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395-406.
  42. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasaola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología* 2008;28(3):273-82.