

Medida de la función renal: validez de las fórmulas de estimación del filtrado glomerular en el trasplante renal

Emilio Rodrigo, Mara Serrano, Zoila Albines, Manuel Arias

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, Santander

Nefrología Sup Ext 2015;6(2):3-10

INTRODUCCIÓN

De entre las diversas funciones excretoras, metabólicas y endocrinas que realiza el riñón se acepta de forma global que el filtrado glomerular (FG) es el mejor índice de la función renal¹. Por una parte, el FG se reduce cuando hay un daño estructural grave y, por otra, el resto de las funciones renales disminuye en paralelo con el FG. Además, el grado de disfunción renal medida por FG se relaciona con la morbimortalidad en la población general¹. De forma similar, en los pacientes trasplantados renales el FG es el factor más intensamente relacionado con la pérdida del injerto renal y un factor de riesgo independiente de episodios cardiovasculares y de mortalidad, y se utiliza de forma creciente como un *end-point* en diversos ensayos clínicos²⁻⁵. Desde principios de la década de 2000, distintas guías recomiendan usar las ecuaciones que estiman el FG como el mejor método para conocer la función renal y esta recomendación se amplía a los pacientes con trasplante renal^{1,6}. Las guías KDIGO del trasplante renal recomiendan estimar el FG cuando se mida la creatinina usando alguna de las fórmulas validadas para adultos⁷. En estas guías no se recomendaba ninguna ecuación en concreto para ser utilizada en los adultos trasplantados⁷. Tras la publicación de dichas guías, la mejoría en las técnicas de calibración de la creatinina y de la cistatina C y el desarrollo de nuevas ecuaciones derivadas de ambas han incrementado el interés en conocer cuál es la mejor ecuación para estimar el FG en el trasplante renal, habiéndose publicado gran número de artículos.

Indudablemente, el mejor método para conocer el auténtico FG en los trasplantados renales continúa siendo el *gold standard* del aclaramiento renal de inulina o los diversos métodos que utilizan otros agentes exógenos, como iothalamato o iohexol, para calcular el aclaramiento y que han demostrado ser suficientemente precisos para sustituir al aclaramiento de inulina⁸. Aunque estos agentes exógenos puedan ser útiles en la práctica clínica en los centros en los que se puedan llevar a cabo, las propias guías KDIGO del trasplante no recomiendan su uso habitual por su coste, el consumo de tiempo, la incomodidad para el paciente y la falta de disponibilidad en todos los centros⁷. Por otro lado, en el día a día todos seguimos utilizando la creatinina plasmática para el seguimiento de los pacientes trasplantados. La creatinina permite estimar si la función renal se está deteriorando de forma aguda, y es el único parámetro que cambia en las ecuaciones de forma significativa⁷. Las últimas guías KDIGO 2013 recomiendan usar tanto la creatinina plasmática como alguna ecuación que estime el FG en la valoración inicial de los pacientes (recomendación 1.4.3.1) utilizando una ecuación para estimar el FG y no confiando de forma aislada en el valor de la creatinina plasmática (recomendación 1.4.3.3)¹. En la práctica clínica, el cálculo intuitivo de la función renal a partir de la creatinina plasmática aislada implica tener en cuenta variables complejas (p. ej., la relación inversa de la creatinina con el FG o los factores que influyen en la creatinina y no en la función renal, como la masa muscular y la secreción tubular), que imposibilitan una estimación fiable¹. En un estudio británico en que los médicos estimaban el FG a partir de la creatinina y las variables antropométricas en 128 pacientes, el valor obtenido sobrestimaba el FG en 22 ml/min, con una precisión al 30% de tan solo el

Correspondencia: Emilio Rodrigo
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.
nefrce@humv.es

50%, mientras que con ecuaciones se puede obtener una precisión por encima del 80%^{9,10}. Por último, el aclaramiento de creatinina con recogida de orina sobrestima el FG debido a la secreción tubular y, además, es muy poco preciso, por lo que no se recomienda su utilización para conocer el FG⁸.

Dentro de las guías KDIGO 2013 se recomienda tener en cuenta en qué contexto clínico las ecuaciones que estiman el FG a partir de la creatinina son menos precisas (recomendación 1.4.3.3), y el trasplante es una de estas posibles situaciones¹. Todas las ecuaciones establecen una relación entre un marcador endógeno y el FG. Esta relación está influida por las características de la población en que se desarrolló dicha ecuación. En el trasplante renal hay una reducción en la masa muscular con respecto del peso total debido a los esteroides y a distintos episodios catabólicos como las infecciones, el estado inflamatorio crónico, los episodios de rechazo agudo y el tratamiento sustitutivo renal previo; además, estos efectos varían en el tiempo, por lo que la masa muscular puede variar dependiendo de la fase del trasplante en que estemos. También el uso de fármacos como el cotrimoxazol, que bloquean la secreción de creatinina, llevan a que se infraestime el FG^{11,12}. En este sentido, las ecuaciones que estiman el FG no se deben aplicar al trasplante sin conocer sus posibles limitaciones y sin una validación específica en este grupo de pacientes. A continuación se revisará la experiencia publicada con ecuaciones derivadas de la creatinina y de la cistatina C en población trasplantada, no solo comparándolas con el FG calculado con un marcador exógeno sino también con su capacidad para predecir la mortalidad o la pérdida del injerto.

ECUACIONES DERIVADAS DE LA CREATININA

Aunque se han desarrollado gran número de ecuaciones, las más utilizadas en el trasplante renal han sido la de Cockcroft-Gault, la de Nankivell y las derivadas del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Tradicionalmente, la ecuación más frecuentemente usada era la de Cockcroft-Gault, desarrollada para predecir el aclaramiento de creatinina, no el FG, en 236 varones con insuficiencia renal crónica¹³. En 1995, Nankivell et al

publicaron diversas formulas específicamente desarrolladas en 146 trasplantados renales para estimar el FG, que se utilizaron incluso en algunos ensayos clínicos de trasplante renal^{12,14}. A partir de 1999 se publicaron diversas ecuaciones desarrolladas en 1.628 pacientes incluidos en el estudio MDRD^{15,16}. Aunque estas ecuaciones se validaron en distintos grupos de pacientes, no hay un consenso establecido sobre qué ecuación se debe usar para estimar el FG en los trasplantados renales^{11,17}. A pesar de haberse desarrollado específicamente en trasplantados renales, la ecuación de Nankivell tenía peor precisión y más sesgo que las ecuaciones de Cockcroft y MDRD y, en general, las ecuaciones MDRD se comportaban mejor que la de Cockcroft en la mayoría de los estudios^{11,18,19}. En 2008, White et al publicaron una revisión sistemática que incluyó 23 estudios en que se analizaba el comportamiento de estas ecuaciones con respecto a una medida ideal del FG. La heterogeneidad de los estudios hizo imposible concluir cuál era la mejor ecuación en los trasplantados renales, aunque la mayor precisión al 30% se obtuvo con la ecuación MDRD con 4 variables (76%), con respecto a la de Cockcroft (73%) y la de Nankivell (68%). De forma llamativa, las ecuaciones del estudio MDRD siempre eran menos precisas en los trasplantados que en otros pacientes con enfermedad renal crónica, quizá en relación con las características ya mencionadas de la población trasplantada²⁰.

A pesar de estos inconvenientes, las ecuaciones de Cockcroft y MDRD se han utilizado para la estadificación de los trasplantados renales y se ha demostrado una buena correlación con la morbilidad asociada, por ejemplo, con el grado de anemia, con el metabolismo fosfocálcico, la acidosis metabólica y la presión arterial^{21,22}. También se han utilizado para predecir el riesgo de mortalidad y de pérdida de función del injerto renal, y se ha observado una capacidad moderada para predecirlas, sin poder concretar qué ecuación era más adecuada²³. Por último, a pesar de la dificultad inherente al estudio de la evolución de la función renal en los trasplantados²⁴, investigadores de la Clínica Mayo compararon el cambio en el FG con iothalamato con respecto a distintas ecuaciones. Mientras que la función renal declinaba con una velocidad de $-1,06 \pm 5,29$ ml/min/1,73 m² con iothalamato, el FG estimado con MDRD parecía incluso mejorar ($+1,43 \pm 4,52$ ml/

min/1,73 m²) a lo largo de 3 años. Las distintas ecuaciones estudiadas infraestimaban el deterioro real de la función renal de los trasplantados²⁵.

Con los sucesivos estudios se llegó a la conclusión de que las diferencias en la calibración de la determinación de la creatinina entre los diferentes laboratorios contribuían a aumentar la heterogeneidad de los resultados. Esta calibración se refiere a la estandarización sistemática de la prueba con respecto del material de referencia. La falta de calibración llegaba a producir diferencias medias de 0,23 mg/dl con la misma muestra en 2 laboratorios con técnicas de determinación de creatinina distintas y limitaba la posibilidad de comparar estudios realizados con métodos de determinación de creatinina distintos²⁶. Estos problemas de calibración se han solucionado al desarrollarse un método de determinación de creatinina con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS)²⁷. La ecuación del estudio MDRD se reformuló en 2006 para ser utilizada con un método de medida de la creatinina trazable para IDMS (tabla 1), y se demostró que mejoraba su capacidad de estimar el FG^{28,29}. Para llegar a un consenso sobre cuál es la mejor ecuación que hay que usar en los trasplantados renales se deben incluir exclusivamente estudios en que para medir la creatinina se haya usado un método trazable para IDMS y ecuaciones desarrolladas con esta metodología,

lo que excluye las ecuaciones de Cockcroft y Nankivell, entre otras.

Una de las limitaciones observadas de la ecuación MDRD fue que infraestimaba el FG de forma sistemática en los pacientes con FG elevado, por encima de 60 ml/min/1,73 m², lo que llevaba a sobrestimar la prevalencia de enfermedad renal crónica < 60 ml/min/1,73 m². Esto se debe a que la ecuación se había desarrollado en pacientes con enfermedad renal crónica, en los que la relación entre la creatinina y el FG es distinta que en la población sana³⁰. Para corregir este error, el consorcio CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) propuso en 2009 una nueva ecuación, con las mismas 4 variables (tabla 1), utilizando datos de 8.254 personas con y sin enfermedad renal crónica. Esta ecuación mejoraba la estimación del FG, especialmente en los valores altos³¹. Una revisión sistemática posterior que incluía 12 estudios demostró que en la mayoría de estudios la ecuación CKD-EPI estimaba el FG mejor que la MDRD, especialmente en los valores altos de FG³². Como curiosidad, la ecuación CKD-EPI tenía menos sesgo (-1,6 ml/min/1,73 m²) y mejor precisión (precisión al [P30%] del 91,8%) que la MDRD (sesgo -9,6 ml/min/1,73 m²; P30% del 84,1%) antes de la donación de vivo que tras la misma por la disminución del FG (CKD-EPI P30% del 67,6%; MDRD P30% del 83,3%)³³. A pesar de ello, en la población general la

Tabla 1. Ecuaciones derivadas de la creatinina y de la cistatina C desarrolladas con métodos de referencia estandarizados

- MDRD = $175 \times \text{creatinina}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si negro})$
- 2009 CKD-EPI creatinina = $141 \times (\text{valor mínimo entre creatinina/k o } 1)^a \times (\text{valor máximo entre creatinina/k o } 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}} \times (1,018 \text{ si mujer}) \times (1,159 \text{ si negro})$; siendo k 0,7 para mujeres y 0,9 para varones y a -0,329 para mujeres y -0,411 para varones
- 2012 CKD-EPI cistatina = $133 \times (\text{valor mínimo entre cistatina/0,8 o } 1)^{-0,499} \times (\text{valor máximo entre cistatina/0,8 o } 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{edad}} \times (0,932 \text{ si mujer})$
- 2012 CKD-EPI creatinina - cistatina = $135 \times (\text{valor mínimo entre creatinina/k o } 1)^a \times (\text{valor máximo entre creatinina/k o } 1)^{-0,601} \times (\text{valor mínimo entre cistatina/0,8 o } 1)^{-0,375} \times (\text{valor máximo entre cistatina/0,8 o } 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{edad}} \times (0,969 \text{ si mujer}) \times (1,08 \text{ si negro})$; siendo k 0,7 para mujeres y 0,9 para varones, y a -0,248 para mujeres y -0,207 para varones
- eGFR-Grubb = $130 \times \text{cistatina}^{-1,069} \times \text{edad}^{-0,117} - 7$

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

Filtrado glomerular estimado en ml/min/1,73m².

Creatinina en mg/dl.

Cistatina en mg/l.

ecuación CKD-EPI ofrece la ventaja de que permite reclasificar en torno a un 20% de sujetos en una categoría mejor del FG y que esa mejoría se acompaña de una menor tasa de mortalidad global, mortalidad cardiovascular y riesgo de insuficiencia renal crónica terminal^{34,35}. El único grupo de pacientes en que la ecuación CKD-EPI infraestima el FG es en los pacientes mayores de 80 años, en los que aumenta el porcentaje de enfermedad renal crónica, sin mejorar la predicción del riesgo³⁶.

MDRD FRENTE A CKD-EPI EN EL TRASPLANTE RENAL

Varios estudios han comparado el FG estimado con las ecuaciones MDRD y CKD-EPI con un método estandarizado de medida del FG en la población trasplantada renal

(tabla 2)³⁷⁻⁴⁵. De estos estudios se pueden extraer las siguientes conclusiones: primera, en la mayoría de los artículos publicados las ecuaciones se comportan peor en la población trasplantada que en otros grupos, con una P30% < 80%; segunda, las ecuaciones CKD-EPI y MDRD estiman mejor el FG que el resto de las ecuaciones^{41,45}; tercera, aunque hay gran heterogeneidad en los hallazgos de los distintos estudios, en 6 de los estudios la ecuación MDRD es más eficaz que la CKD-EPI para estimar el FG real, y cuarta, la ecuación CKD-EPI se comporta mejor en los pacientes con FG elevados y la MDRD en los que tienen FG bajos⁴⁵. Hasta el momento parece recomendable utilizar cualquiera de estas 2 ecuaciones para estimar el FG en los trasplantados renales, conociendo que son menos precisas que en la población general y sus limitaciones. Hasta el momento, decidirse por una de ellas es más tema de consenso que de evidencia científica.

Tabla 2. Características de los estudios y comparación entre las ecuaciones MDRD y CKD-EPI de creatinina en trasplantados renales

Autor, año	Número	FG medio (ml/min/1,73m ²)	Método	Sesgo (ml/min/1,73m ²) MDRD CKD-EPI	P30% (%) MDRD CKD-EPI
Stevens et al, 2010 ³⁷	1.134	68 ± 36	lothalamato	4,8 1,5	– –
Kukla et al, 2010 ³⁸	107	56 ± 17	lothalamato	8,2 13,3	72 59
White et al, 2010 ³⁹	207	58 ± 22	^{99m} Tc-DTPA	–8,0 –4,5	79 84
Murata et al, 2011 ⁴⁰	1.375	52 ± 20	lothalamato	–1,9 1,6	80 78
Buron et al, 2011 ⁴¹	1.249	54 ± 18	Inulin	–0,5 3,9	85 81
Pöge et al, 2011 ⁴²	170	40	^{99m} Tc-DTPA	4,5 8,1	72 64
Masson et al, 2013 ⁴³	825	50 ± 17	⁵¹ Cr-EDTA o inulin	2 6	80 74
El-Minshawy y El-Bassuoni, 2013 ⁴⁴	158	44 ± 21	^{99m} Tc-DTPA	–3 –2	65 62
Shaffi et al, 2014 ⁴⁵	1.905	55 ± 23	lothalamato o iohexol	4 0,4	79 79

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; P30%: precisión al 30%.

ECUACIONES DERIVADAS DE CISTATINA C FRENTE A ECUACIONES DERIVADAS DE LA CREATININA EN EL TRASPLANTE RENAL

La cistatina C se produce de forma estable por la mayoría de las células nucleadas, se filtra de forma libre por el glomérulo y se reabsorbe y degrada de forma completa por las células del túbulo proximal. Así, la cistatina sérica refleja casi exclusivamente la función renal, a diferencia de la creatinina, y no depende de la edad ni de la masa muscular o la raza. La investigación clínica, sin embargo, ha revelado que los valores séricos de cistatina C se pueden alterar en algunas situaciones como el embarazo, la disfunción tiroidea, el consumo de tabaco, la diabetes, la proteinuria y el uso de corticoides a dosis altas^{11,46}. Específicamente, en el trasplante renal se ha reconocido que por cada 10% de elevación del índice de masa corporal, la cistatina se eleva ligeramente un 2,3% y que los valores de cistatina C en mujeres eran un 9% menores, mientras que la edad, la raza, la proteinuria o el tratamiento inmunosupresor no alteraban los valores de cistatina C⁴⁶. Por todo ello, la cistatina C se asocia mejor con el FG que la creatinina⁴⁷ y es un mejor marcador de riesgo de muerte, de episodios cardiovasculares y de enfermedad renal crónica terminal^{48,49}, pero su coste y falta de disponibilidad en muchos laboratorios hace que no se recomiende su uso de forma generalizada. Recientemente, las guías KDIGO 2013 sugieren que se puede determinar la cistatina C en adultos con un FG estimado por creatinina entre 45-59 ml/min/1,73 m², sin otros marcadores de daño renal, para confirmar la enfermedad renal crónica (recomendación 1.4.3.5)¹. Ya que el trasplante renal ya define una situación de enfermedad renal crónica «per se», sin depender de otros marcadores, esta recomendación no se ha ampliado a la población trasplantada hasta que no se aporten más evidencias⁷.

De forma similar a la creatinina, se han desarrollado diversas ecuaciones para estimar el FG utilizando la cistatina C, una de ellas elaborada en trasplantados renales^{11,50}. Una ventaja de la mayoría de estas ecuaciones es que la única variable que incluían era la cistatina, sin precisar datos antropométricos¹¹. Diez estudios publicados hasta 2011 que analizaban el comportamiento de estas ecuaciones comparadas con FG medido en trasplantados renales se agruparon en una revisión sistemática en la que se observó

que, en general, tenían un menor sesgo y una precisión mejor que las ecuaciones derivadas de la creatinina. La más precisa fue la ecuación de Le Bricon (P30% del 85%), diseñada en trasplantados renales⁵¹.

La heterogeneidad en los resultados de los estudios revisados en esta revisión sistemática se atribuyó parcialmente, como con la creatinina, a las diferencias en la calibración de la determinación de la cistatina C, que producían diferencias de FG entre 6 y 9 ml/min⁵¹. Se dispone ya de un material de referencia (ERM-DA47/IFCC), que permite la calibración entre los distintos ensayos de medida y los distintos laboratorios y que ha disminuido el coeficiente de variación intraensayo del 9,7 al 2,8%^{52,53}. Hasta ahora, solo se han desarrollado 3 ecuaciones derivadas de la cistatina C para utilizarse con una determinación de cistatina C adecuadamente estandarizada (tabla 1)^{53,54}. Las ecuaciones del estudio CKD-EPI que incluyen cistatina C se han analizado en 670 trasplantados renales, y presentan menos sesgo y mayor precisión respecto del FG medido por aclaramiento de inulina (CKD-EPIcreatinina: sesgo +4,4 ml/min/1,73 m², P30% del 75%; CKD-EPICistatina: sesgo -2,8 ml/min/1,73 m², P30% del 81%; CKD-EPIcreatinina-cistatina: sesgo -0,54 ml/min/1,73 m², P30% del 86%). La ecuación que combina creatinina y cistatina C era más precisa porque compensa la sobrestimación del FG de la ecuación de la creatinina con la infraestimación por la de cistatina C, lo que reduce el sesgo⁵⁵. La nueva ecuación de la cistatina recientemente publicada no se ha validado en trasplantados renales⁵³.

En la población general, el FG estimado con las ecuaciones CKD-EPI que incluyen cistatina predice mejor el curso clínico que con las derivadas de la creatinina⁵⁶. La posible mejoría en la predicción del riesgo que ofrece la cistatina C sería del máximo interés en el trasplante renal. En un estudio de 127 trasplantados renales realizado en nuestro centro se observó que una de las ecuaciones que estiman el FG a partir de la cistatina C al primer año predecía mejor la pérdida del injerto (figura 1), excluyendo la muerte, que la ecuación MDRD (AUC-ROC: 0,838 frente a 0,711; $p < 0,05$)⁵⁷. Son necesarios más estudios para confirmar las ventajas de las ecuaciones que incluyen la cistatina para mejorar el conocimiento del pronóstico de los trasplantados renales.

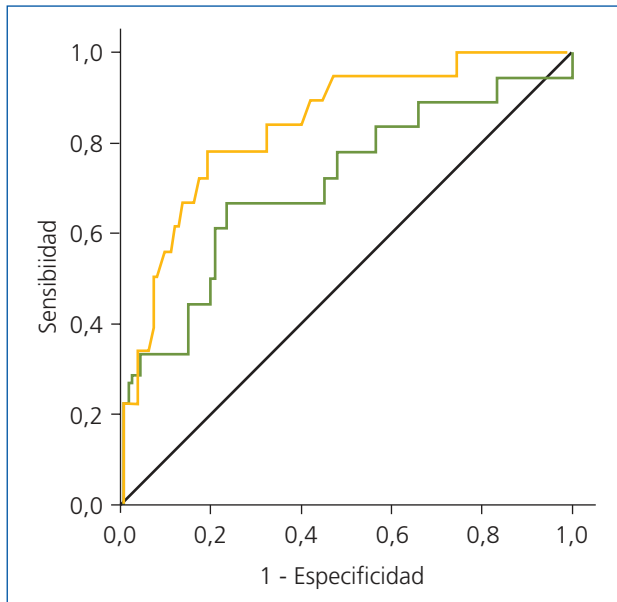


Figura 1. Curva ROC de predicción de pérdida del injerto renal excluyendo muerte entre la ecuación de Hoek derivada de la cistatina C (línea amarilla; AUC-ROC: 0,838) y la ecuación MDRD (línea verde; AUC-ROC: 0,711).

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

CONCLUSIONES

Según las recomendaciones KDIGO 2013, no se debe utilizar de forma aislada la creatinina para estimar el FG. Aunque no hay duda de que la mejor manera de medir el FG es recurrir a uno de los métodos que usan agentes exógenos, en muchos centros no se dispone de estos y son técnicas engorrosas que consumen tiempo y recursos, lo que impide su uso en el seguimiento cercano de los pacientes. En el trasplante renal se recomienda usar una ecuación derivada de la creatinina, ya sea CKD-EPI o MDRD, para estimar el FG. La ecuación CKD-EPI es más precisa en los filtrados altos y la MDRD en los bajos. Elegir entre una u otra debe ser un tema decidido por consenso de las sociedades científicas. El nefrólogo debe conocer las limitaciones inherentes a las ecuaciones, para aplicarlas correctamente. Aunque hay datos que sugieren que las ecuaciones derivadas de la cistatina C mejoran la capacidad de predecir la morbimortalidad en la población general, esto no se ha demostrado en los trasplantados renales.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl.* 2013;3:1-150.
2. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA; Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:466-75.
3. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant.* 2012;12:2437-45.
4. Lorenz EC, El-Zoghby ZM, Amer H, Dean PG, Hathcock MA, Kremers WK, et al. Kidney allograft function and histology in recipients dying with a functioning graft. *Am J Transplant.* 2014;14:1612-8.
5. Ibrahim A, Garg AX, Knoll GA, Akbari A, White CA. Kidney function endpoints in kidney transplant trials: a struggle for power. *Am J Transplant.* 2013;13:707-13.
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 Suppl 1:S1-66.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-157.
8. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al; SBU GFR Review Group. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:411-24.
9. Smith SA. Estimation of glomerular filtration rate from the serum creatinine concentration. *Postgrad Med J.* 1988;64:204-8.
10. Hallan SI, Gansevoort RT. Moderator's view: estimating glomerular filtration rate – the past, present and future. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1404-6.
11. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Castañeda O, Arias M. Estimation of renal function in adult kidney transplant recipients by equations. *Transplant Rev.* 2007;21:1-16.
12. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RDM, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation.* 1995;59:1683-9.

13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
14. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer R, Brattström C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation*. 2001;72:777-86.
15. 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. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
16. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:155.
17. Bedros F, Kasiske BL. Estimating GFR from serum creatinine in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:666.
18. Bosma RJ, Doorenbos CRC, Stegeman CA, Van der Heide JJ, Navis G. Predictive performance of renal function equations in renal transplant recipients: an analysis of patient factors in bias. *Am J Transplant*. 2005;5:2193-203.
19. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Piñera C, Heras M, De Francisco AL, et al. Assessment of glomerular filtration rate in transplant recipients with severe renal insufficiency by Nankivell, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Cockcroft-Gault equations. *Transplant Proc*. 2003;35:1671-2.
20. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:1005-15.
21. Marcén R, Del Castillo D, Capdevila L, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C, et al. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation*. 2009;87:1340-6.
22. Costa de Oliveira C, Mota MU, Mota RS, Nóbrega JO, Melo DS, Vieira AS, et al. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009;23:628-36.
23. He X, Moore J, Shabir S, Little MA, Cockwell P, Ball S, et al. Comparison of the predictive performance of eGFR formulae for mortality and graft failure in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009;87:384-92.
24. Ferro CJ, Hodson J, Moore J, McClure M, Tomson CR, Nightingale P, et al. Bayesian analysis of glomerular filtration rate trajectories in kidney transplant recipients: a pilot study. *Transplantation*. 2015;99:533-9.
25. Gera M, Slezak JM, Rule AD, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG. Assessment of changes in kidney allograft function using creatinine-based estimates of glomerular filtration rate. *Am J Transplant*. 2007;7:880-7.
26. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:920-9.
27. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006;52:5-18.
28. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145:247-54.
29. Stevens LA, Manzi J, Levey AS, Chen J, Deysler AE, Greene T, et al. Impact of creatinine calibration on performance of GFR estimating equations in a pooled individual patient database. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:21-35.
30. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio 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. 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;150:604-12.
32. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization. *Ann Intern Med*. 2012;156:785-95.
33. Chung BH, Yu JH, Cho HJ, Kim JI, Moon IS, Park CW, et al. Comparison of estimating equations for the prediction of glomerular filtration rate in kidney donors before and after kidney donation. *PLoS One*. 2013;8:e60720.
34. Stevens LA, Li S, Kurella-Tamura MK, Vassalotti JA, Norris KC, Whaley-Connell AT, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Renal Disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the kidney early evaluation program KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2011;57 Suppl 2:S9-16.
35. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and

- the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012;307:1941-51.
36. Schold JD, Navaneethan SD, Jolly SE, Poggio ED, Arrigain S, Saupe W, et al. Implications of the CKD-EPI GFR estimation equation in clinical practice. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:497-504.
37. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology collaboration (CKD-EPI) and the Modification of diet in renal disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 ml/min/1.73m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56:486-95.
38. Kukla A, El-Shahawi Y, Leister E, Kasiske B, Mauer M, Matas A, et al. GFR-estimating models in kidney transplant recipients on a steroid-free regimen. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1653-61.
39. White CA, Akbari A, Doucette, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Is the new Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem*. 2010;56:474-7.
40. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1963-72.
41. Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, Morelon E, Steghens JP, Ducher M, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation*. 2011;92:1005-11.
42. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Sauerbruch T, Woitas RP. Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:4104-8.
43. Masson I, Flamant M, Maillard N, Rule AD, Vrtovsnik F, Peraldi MN, et al. MDRD versus CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:1211-7.
44. El-Minshawy O, El-Bassuoni E. Validity of current equations to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2013;45:2165-70.
45. Shaffi K, Uhlig K, Perrone RD, Ruthazer R, Rule A, Lieske JC, et al. Performance of creatinine-based GFR estimating equations in solid organ transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:1007-18.
46. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Ramsay T, Hussain N, et al. Effect of clinical variables and immunosuppression on serum cystatin C and beta-trace protein in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:922-30.
47. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:221-6.
48. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005;352:2049-60.
49. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2011;305:1545-52.
50. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem*. 2000;46:1206-7.
51. Harman G, Akbari A, Hiremath S. Accuracy of cystatin C-based estimates of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:741-57.
52. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I; IFCC Working Group on Standardisation of Cystatin C (WG-SCC). First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:1619-21.
53. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the International Calibrator. *Clin Chem*. 2014;60:974-86.
54. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-9.
55. Masson I, Maillard N, Tack I, Thibaudin L, Dubourg L, Delanaye P, et al. GFR estimation using standardized cystatin C in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:279-84.
56. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlöf J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al; Gansevoort RT; CKD Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369:932-43.
57. Rodrigo E, Ruiz JC, Fernández-Fresnedo G, Fernández MD, Piñera C, Palomar R, et al. Cystatin C and albuminuria as predictors of long-term allograft outcomes in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2013;27:E177-83.