

Enfermedad renal crónica determinada mediante la creatinina sérica

Chronic kidney disease as measured by serum creatinine

*Germán Campuzano Maya¹, Mario Arbeláez Gómez²,
Iván Villegas Gutiérrez³, Dabely Palacio Palacio⁴,*

Resumen: la enfermedad renal crónica se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica terminal, de enfermedades cardiovasculares y de muerte, por lo que se requiere su diagnóstico desde las primeras etapas de la enfermedad. Para ello, se disponen de un gran número de ecuaciones para estimar la tasa de filtración glomerular basadas en la concentración de creatinina sérica. Si bien la creatinina no es el analito ideal para estimar la filtración glomerular, ésta continuará empleándose hasta que haya una amplia disponibilidad en el medio de otros marcadores, como la cistatina C, por lo que el laboratorio clínico debe velar por la calidad analítica de los resultados y por lo tanto, debe determinar la creatinina a través de un método estandarizado frente a los procedimientos de medida de referencia. El objetivo de este módulo es revisar la detección de la enfermedad renal crónica desde sus etapas iniciales, a partir de la creatinina sérica y de la estimación de la tasa de filtración glomerular.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, enfermedad renal crónica en estadio final, creatinina, tasa de filtración glomerular estimada, ecuación CKD-EPI, ecuación MDRD, creatinina estandarizada.

Abstract: chronic kidney disease is associated with an increased risk of end-stage renal disease, cardiovascular diseases and death; hence, it is necessary to make a diagnosis in the early phases of the disease. Many equations for estimating glomerular filtration rates are available for this purpose, and are based on serum creatinine concentration. Although creatinine is not the ideal analyte to gauge glomerular filtration rate, it will be used until there is extensive availability of other markers, such as cystatin C. On these grounds, clinical laboratories must offer results with high standards of quality control, and accordingly, they must measure serum creatinine with suitable methods, previously standardized by reference measurement procedures. The aim of this module is to assess early diagnosis of chronic kidney disease through serum creatinine quantification and glomerular filtration rate estimation.

Keywords: chronic kidney disease, end stage chronic kidney disease, creatinine, estimated glomerular filtration rate, CKD-EPI equation, MDRD equation, standardized creatinine.

¹ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Correspondencia: Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. E-mail: gcm@lch.co.

² Médico Internista y Nefrólogo. Profesor Titular Sección de Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Nefrólogo del Hospital Universitario de San Vicente Fundación y de Nefrón S.A. Medellín, Colombia.

³ Médico Internista y Nefrólogo. Gerente Nefrodialisis S.A. Director Médico Instituto del Riñón. Medellín, Colombia.

⁴ Médica especialista en Medicina Interna. Universida el Bosque, Fundación Santa Fe de Bogotá. Fellow Nefrología Clínica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2012; 18: 109-136.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 91. Editora Médica Colombiana S.A., 2012®.

Recibido el 20 de mayo de 2012; aceptado el 15 de junio de 2012.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la enfermedad renal crónica representa un grave problema de salud pública internacional [1-6], ya que su presencia se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica terminal, de enfermedades cardiovasculares y de muerte [7]. Además, que su detección temprana, mucho antes de que se presente la enfermedad renal crónica avanzada y las complicaciones cardiovasculares, idealmente desde sus etapas iniciales, cuando aun es asintomática, situación que muchos autores denominan enfermedad renal crónica oculta [8-10], ofrece la oportunidad de poner en marcha una terapia que atenúe la progresión de la nefropatía, como claramente se conoce desde la década de los 90 [11-13], con beneficio tanto para el paciente como para los sistemas de salud, debido a que se reduce la morbimortalidad al intervenir oportunamente las comorbilidades descubiertas que se asocian con esta enfermedad, como lo son la diabetes [14, 15], la hipertensión arterial [16, 17] y las enfermedades cardiovasculares [18-21], sólo para señalar algunas de las complicaciones más importantes. Entre más temprano se identifique la enfermedad renal crónica y se intervenga oportunamente al paciente, mejores serán los resultados tanto para éste como para el sistema de salud responsable [22].

La mejor manera de establecer precozmente el diagnóstico de la enfermedad renal crónica es mediante la determinación de la tasa de filtración glomerular [1] y para lograrlo se han intentado múltiples métodos, dentro de los cuales los más recomendados, en la rutina del día a día, son los métodos indirectos para calcularla partiendo de pruebas de función renal convencionales como la creatinina sérica [23-38], o pruebas más modernas como la cistatina C [39-46], utilizables tanto en niños como en adultos.

El objetivo de este módulo, basado en una exhaustiva revisión bibliográfica de las literatura médica mundial disponible en PubMed, es revisar la detección de la enfermedad renal crónica, idealmente cuando ésta está “oculta” o es asintomática, a partir de la creatinina sérica y de las diferentes ecuaciones que se han desarrollado para expresar el valor de la creatinina sérica en función de la filtración glomerular, cuando ésta se solicita de rutina al laboratorio clínico. Con este material, el personal del laboratorio clínico tendrá las herramientas para aplicar las ecuaciones antes citadas y este concepto se podrá incorporar en la comunidad médica, que bien aplicado le permitirá al médico establecer el diagnóstico de la enfermedad renal desde las primeras etapas de la enfermedad, dando al paciente la oportunidad de postergar el avance de la nefropatía, con la consiguiente reducción de la morbimortalidad relacionada con esta causa y la consiguiente reducción de costos en que incurriría el sistema de salud responsable del paciente [18, 19, 21].

Aspectos generales relacionados con la enfermedad renal crónica

Antes de abordar el tema central de este módulo es de vital importancia puntualizar algunos aspectos sobre la función renal y la enfermedad renal crónica:

- El término de insuficiencia renal crónica es obsoleto y debe ser substituido por la denominación enfermedad renal crónica [1];
- El “estándar de oro” para la determinación de la función renal y la tasa de filtración glomerular es la depuración de inulina y de paraaminohipurato, pero estos métodos son inviables en la práctica clínica por su alta complejidad analítica [47]. Como alternativa a esta dificultad, se ha propuesto la utilización del ¹²⁵I-iotalamato en vez de inulina [48] que ha sido el método de referencia de la mayoría de los estudios con los cuales se han

definido las ecuaciones para determinar la tasa de filtración glomerular, que se verán más adelante [49, 50].

- En el día a día, la función renal se evalúa con la medición de los niveles séricos de creatinina, siendo éste un marcador poco confiable e inexacto para la detección de los cambios agudos, ya que para la elevación de sus niveles séricos, se requiere de un deterioro de la función renal del 50% [51, 52]. La creatinina que se determina en el suero del paciente es una sustancia derivada del metabolismo de la creatina y la fosfocreatina, que se encuentra casi exclusivamente en el tejido muscular y se filtra libremente en los glomérulos [51]; diariamente y en forma constante, entre el 1% y el 2% de la creatina muscular se convierte a creatinina, con variaciones mínimas en el tiempo [53, 54]. La creatinina sérica tiene variaciones diurnas: los valores más bajos se encuentran a las 7 AM y los más altos a las 7 PM, siendo un valor entre 20% y 40% más alto en la tarde que en la mañana [52], de ahí que la toma de la muestra debe estandarizarse en la mañana.
- La tasa de filtración glomerular disminuye con la edad. A partir de los 40 años, disminuye alrededor de 0,75 mL/min/m² cada año, y a los 80 años llega a ser casi la mitad de la tasa de filtración que el paciente tenía entre los 20 y los 30 años [55-57], aunque en algunos pacientes no se observa un cambio significativo en la función renal y en otros se puede presentar un aumento de la depuración de creatinina a medida que aumenta la edad [56]. Como consecuencia de la disminución de la tasa de filtración glomerular, la prevalencia de enfermedad renal crónica aumenta proporcionalmente con la edad y es así, como aproximadamente el 17% de las personas mayores de 60 años tienen una tasa de filtración glomerular por debajo de 60 mL/min/m² [4]. El inicio tardío del control nefrológico empeora el pronóstico y se asocia con un aumento significativo de la morbimortalidad en estos pacientes [58-60]. En Europa, la remisión tardía (estadios 4-5) al especialista llega al 35% [61, 62].

Definición de enfermedad renal crónica

De acuerdo con la NKF/DOQI (por *Disease Outcomes Quality Initiative de la National Kidney Foundation*), la enfermedad renal crónica se define de acuerdo con los siguientes criterios [1]:

- La presencia de daño renal durante un periodo superior a tres meses, definido como anomalías estructurales o funcionales, con función renal (tasa de filtración glomerular) normal o disminuida. El daño renal se puede manifestar ya sea por anomalías patológicas expresadas en cambios histológicos o por marcadores de daño renal, como la presencia de anomalías en el sedimento urinario tales como proteinuria, microhematuria o ambas, o alteraciones estructurales en estudios de imágenes; o,
- La presencia de una tasa de filtración glomerular inferior o igual a 60 mL/min/1,73 m² durante un periodo superior a tres meses, con o sin evidencia de lesión renal. Este criterio se fundamenta en que la reducción de la tasa de filtración glomerular por debajo de este nivel representa la pérdida de la mitad o más del valor normal del adulto, la cual suele estar asociada con complicaciones.

Como ya se expresó, en el presente módulo solo se analizará al segundo criterio: la disminución de la tasa de filtración glomerular derivada de la medición de los niveles séricos de la creatinina.

Clasificación de la enfermedad renal crónica

De igual manera, con el fin de establecer homogeneidad en los conceptos y un tamiz precoz en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica, la NKF/KDOQI, previamente citada, propuso en 2002 una clasificación y manejo de la enfermedad renal crónica en función de la tasa de filtración glomerular bajo los siguientes criterios [1]:

- **Estadio 1:** presencia de una tasa de filtración glomerular normal o aumentada (>90 mL/min/ $1,73$ m²), con existencia de lesión renal histológica, marcadores de daño renal (anomalías en el sedimento urinario como proteinuria y/o microhematuria) o alteraciones estructurales en las pruebas de imagenología. Como medidas a seguir, en este estadio se recomienda el diagnóstico y el tratamiento de las comorbilidades diagnosticadas, como también la búsqueda de la reducción de los factores de riesgo cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal;
- **Estadio 2:** reducción leve de la tasa de filtración glomerular (60 mL/min/ $1,73$ m² a 89 mL/min/ $1,73$ m²) y existencia de lesión renal histológica, presencia de marcadores de daño renal (anomalías en el sedimento urinario como proteinuria y/o microhematuria) o alteraciones estructurales en las pruebas de imagenología. En este caso se recomienda iniciar las medidas de prevención en la progresión de la enfermedad renal crónica y de las manifestaciones cardiovasculares y empezar la medición y seguimiento ambulatorio de la función renal mediante el uso de ecuaciones predictivas de la tasa de filtración glomerular;
- **Estadio 3:** reducción moderada de la tasa de filtración glomerular (30 mL/min/ $1,73$ m² a 59 mL/min/ $1,73$ m²). Como medidas a seguir se recomienda la evaluación y el tratamiento de las complicaciones asociadas con la progresión de la enfermedad renal como anemia y/o alteraciones del metabolismo del calcio y del fósforo, la prevención primaria de manifestaciones cardiovasculares y la remisión al especialista (nefrólogo);
- **Estadio 4:** reducción severa de la tasa de filtración glomerular (15 mL/min/ $1,73$ m² a 29 mL/min/ $1,73$ m²). Como medidas a seguir se recomienda intensificar el control dirigido a prevenir de las complicaciones cardiovasculares y empezar la consulta de prediálisis y la preparación para tratamiento renal sustitutivo (trasplante renal); y,
- **Estadio 5:** representa el estadio final o falla renal, con una tasa de filtración glomerular igual o inferior a 15 mL/min/ $1,73$ m². Como medidas a seguir se recomienda iniciar el tratamiento renal sustitutivo (trasplante renal).

Con relación a la clasificación antes citada, vale la pena destacar algunos aspectos, como el hecho que en los estadios iniciales de la enfermedad renal crónica (estadios 1 y 2) el valor de la tasa de filtración glomerular no es suficiente para sustentar el diagnóstico por sí misma, y en este caso es necesario hacer estudios complementarios que muestren algún otro marcador de lesión renal, como los previamente descritos en la definición de la enfermedad renal crónica; y que en el estadio 1, el valor de la tasa de filtración glomerular puede estar aumentado, mientras que un valor correspondiente al estadio 2, en ausencia de otros marcadores de lesión renal, se catalogará como un descenso de la tasa de filtración glomerular y no enfermedad renal crónica [1].

Para mayor comprensión, en la **figura 1**, se esquematizan los estadios de la enfermedad renal crónica, en función de la tasa de filtración glomerular estimada y las recomendaciones para cada estadio, de acuerdo con las definiciones de la NKF-KDOQI [1].

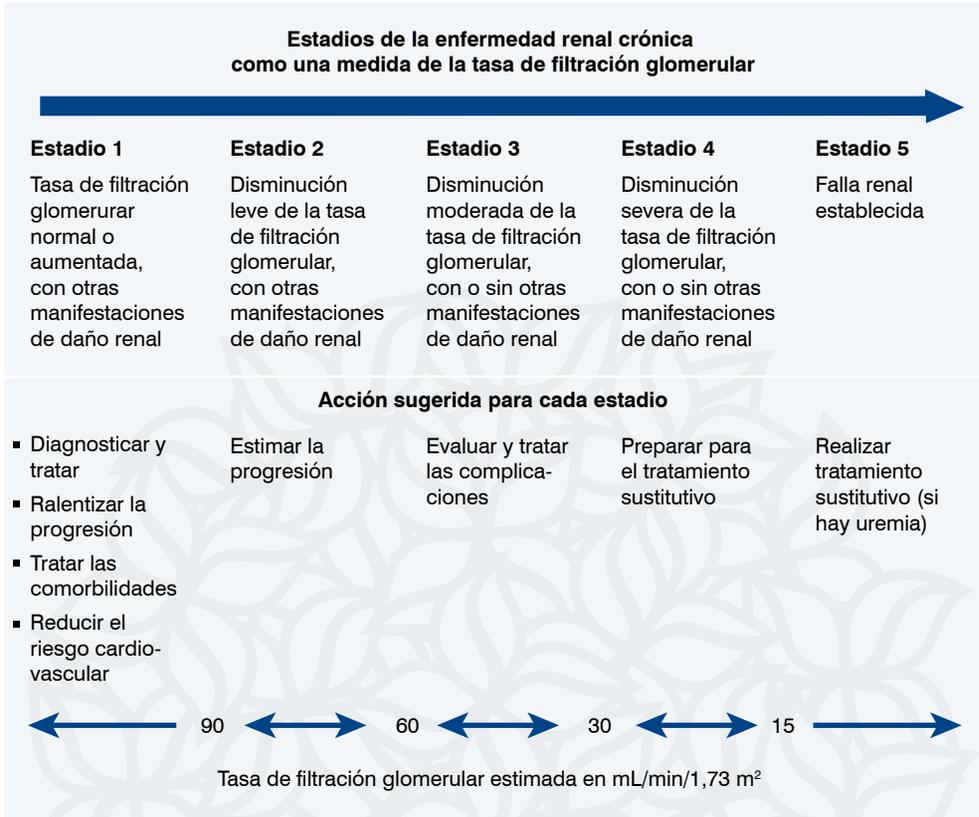


Figura 1. Estadios de la enfermedad renal crónica, en función de la tasa de filtración glomerular estimada, de acuerdo con la NKF-KDOQI (*National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*). Adaptado de [1].

Epidemiología de la enfermedad renal crónica

Como se ha expresado, de acuerdo con diferentes estudios epidemiológicos, no hay duda que la enfermedad renal crónica constituye un importante problema de salud pública y todo apunta a que la situación tiende a agravarse a medida que la población mundial aumenta y envejece [2-6]. La enfermedad renal crónica ha aumentado alrededor del mundo, a una tasa anual del 8%, predominantemente en la población no caucásica de los países en desarrollo [63], alcanzando una prevalencia del 8% al 9% según el estudio Framingham [64] y del 13% según el estudio NHANES III [65].

En Colombia, la prevalencia de pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de remplazo renal ha aumentado de 44,7 pacientes por millón de habitantes en 1993 a 294,6 por millón de habitantes en 2004, con una tasa de mortalidad global de 15,8% [66]; el aumento de la prevalencia se debió principalmente a la implementación de la Ley 100, aunque esta prevalencia está subestimada por el subregistro de los casos y por lo tanto es mayor. En el caso de Estados Unidos, la tasa incidencia anual de enfermedad renal crónica en estadio final pasó de 347 personas por cada millón de habitantes en 2004 a 371 por millón de habitantes en 2009 como se muestra en la **figura 2**, mientras que la tasa prevalencia pasó de 1.599 a 1.811 durante dicho periodo de tiempo, cambios que se explican, aunque en parte, por factores como la mayor longevidad de la población actual y la mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares de tipo metabólico, especialmente las relacionadas con la hipertensión arterial y la diabetes [67].

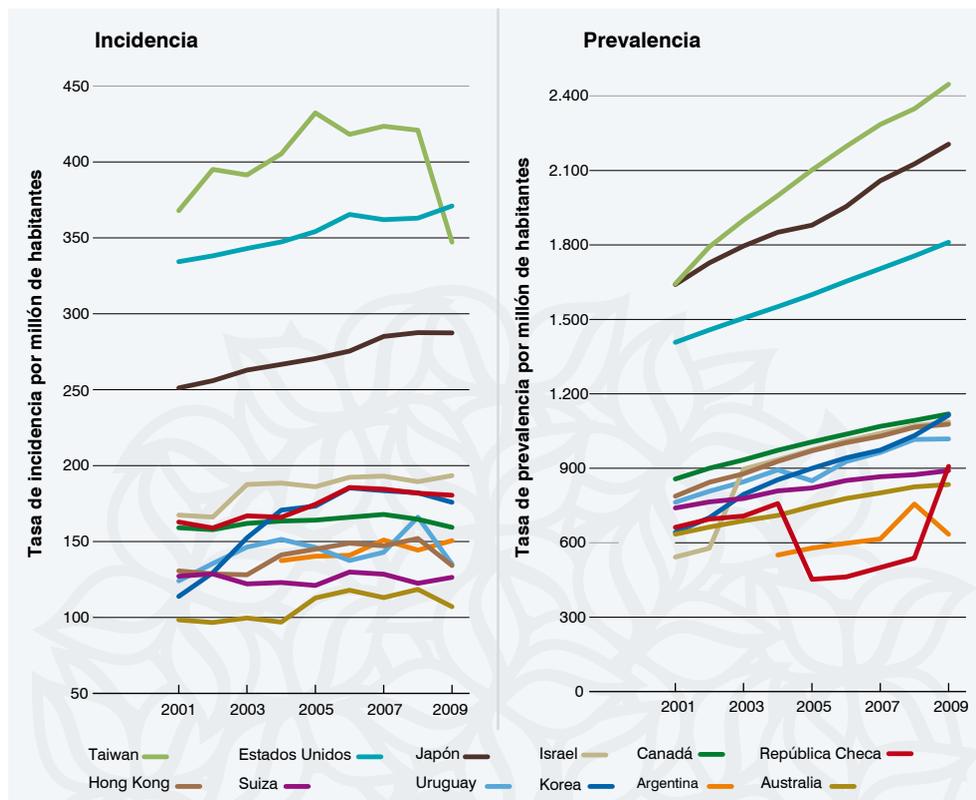


Figura 2. Comparación de las tasas de incidencia y de prevalencia de la enfermedad renal en estadio final entre diferentes países desde 2001 hasta 2009. Datos del reporte anual deUSRDS 2011. Los datos aquí presentados han sido suministrados por los Sistema de Datos Renales de Estados Unidos (USRDS). La interpretación y presentación de estos datos son responsabilidad de los autores y de ninguna manera debe ser visto como una política oficial o como la interpretación del gobierno de los Estados Unidos. Tomado de **U.S. Renal Data System**, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.

Manifestaciones de la enfermedad renal crónica

La presentación clínica de la enfermedad renal crónica es variable. Algunos pacientes tienen síntomas asociados directamente con el riñón como la hematuria macroscópica, mientras que en otros se presentan edemas, hipertensión y signos o síntomas de uremia; sin embargo, en la mayoría de los casos, particularmente en las etapas iniciales, la enfermedad es asintomática y sólo en un examen de rutina se detectan los niveles elevados de creatinina, la disminución de la tasa de filtración glomerular o las alteraciones en el citoquímico de orina (uroanálisis) [68]. Es importante ratificar el hecho de que la enfermedad renal crónica usualmente es de curso asintomático hasta que llega a los estadios más avanzados. En la **tabla 1** se resumen las principales manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad renal crónica a nivel de los diversos sistemas. En la **figura 3** se esquematiza la evolución y desenlaces de la enfermedad renal crónica [69].

Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica

Como en la mayoría de las enfermedades, los factores de riesgo de la enfermedad renal crónica pueden ser modificables y no modificables, como se analizará a continuación. En la **tabla 2** se resumen los factores de riesgo de enfermedad renal crónica [1].

Factores de riesgo no modificables

Entre los factores de riesgo no modificables, se destacan la edad avanzada y la raza [37]. Aunque la prevalencia de enfermedad renal crónica es más baja en individuos de raza negra que en blancos, la incidencia de esta enfermedad en estadios finales es superior en las personas de raza negra, por lo que se cree que estos pacientes puedan presentar una progresión más rápida de la enfermedad, o que existan diferencias en el desempeño de las ecuaciones según la raza, situación que se contrarresta cuando se emplea la ecuación CKD-EPI, como se discutirá posteriormente [70-72].

Factores de riesgo modificables

Los factores de riesgo “modificables” más importantes en el desarrollo de la enfermedad renal crónica son la diabetes y la hipertensión arterial [1, 73]. De acuerdo con las estadísticas nacionales, la prevalencia estimada de diabetes tipo 2 en Colombia es de aproximadamente 7,4% en hombres y de 8,7% en mujeres y la prevalencia estimada para diabetes tipo 1, fue de 0,07% en el año 2000 [74]. En el caso de la hipertensión arterial, la prevalencia que se encontró en adultos en el estudio nacional de factores de riesgo de 1999, fue de 12,3% [75].

La proyección de estas enfermedades en los próximos años continuará hacia el crecimiento. La humanidad se enfrenta a una doble epidemia si se tiene en cuenta que cuando en el año 2000 había

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad renal crónica, clasificadas alfabéticamente de acuerdo con los sistemas afectados

Sistema nervioso
Encefalopatía
Polineuropatía periférica
Disfunción del sistema autónomo
Sistema hematológico
Anemia
Disfunción plaquetaria
Hipercoagulabilidad
Inmunodeficiencia humoral y celular: infecciones y neoplasias
Sistema cardiovascular
Hipertensión
Miocardiopatía
Cardiopatía isquémica
Pericarditis
Vasculopatía periférica
Accidentes cerebrovasculares
Aparato osteoarticular
Enfermedad ósea de remodelado alto
Enfermedad ósea de remodelado bajo
Amiloidosis por depósitos de β_2 microglobulina
Artritis gotosa
Pseudogota cálcica
Sistema respiratorio
Derrame pleural
Edema pulmonar
Calcificaciones pulmonares
Sistema digestivo
Anorexia
Náuseas, vómitos
Ascitis
Úlcera péptica gastroduodenal
Angiodisplasia de colon
Diverticulitis
Estado nutricional
Desnutrición
Sistema endocrino y metabolismo
Hiperinsulinemia
Resistencia periférica a la insulina
Tasas alteradas de: glucagón, TSH, T3, T4, cortisol, LH, FSH, prolactina, GH y leptina
Esfera sexual
Disfunción eréctil
Amenorrea

150 millones de personas diabéticas y mil millones de hipertensos en el mundo estas cifras para el año 2025 habrán aumentado a 300 millones de diabéticos [76] y 1.560 millones de hipertensos [77].

En la mayoría de los pacientes con diabetes, la primer evidencia de nefropatía es la microalbuminuria (≥ 30 mg/día o $20 \mu\text{g}/\text{min}$ de albúmina en orina); si no se realizan las intervenciones terapéuticas al respecto, la tasa de filtración glomerular disminuye de forma constante durante varios años, hasta que a los 10 años, el 50% de los pacientes con diabetes tipo 1 desarrollan enfermedad renal en estado final, y a los 20 años, la desarrollan el 75% [73]. En el caso de los pacientes con diabetes

Piel
Prurito
Hiperpigmentación
Xerosis
Pseudoporfiria
Foliculitis perforante
Calcifilaxis
Psicológicas
Depresión
Bioquímicas
Retención de compuestos nitrogenados (urea, creatinina)
Hiperuricemia
Hiponatremia
Hipernatremia
Hiperpotasemia
Hipopotasemia
Acidosis metabólica
Alcalosis metabólica
Hipocalcemia
Hiperfosfatemia
Tasas alteradas de enzimas cardíacas, hepáticas, pancreáticas y tumorales

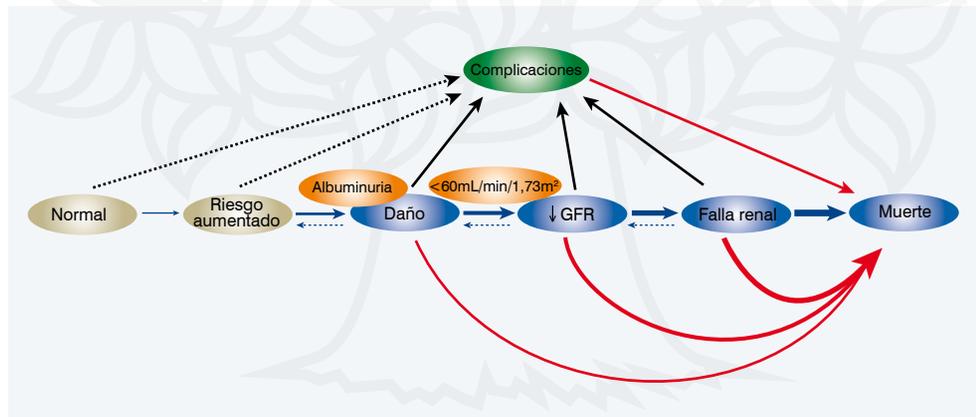


Figura 3. Modelo del curso y desenlaces clínicos de la enfermedad renal crónica. Las elipses representan estados cambiantes potenciales y consecuencias de la enfermedad renal crónica. Las primeras dos elipses de color beige son los antecedentes y determinantes de un riesgo elevado para enfermedad renal crónica. Las dos elipses siguientes están marcadas por la albuminuria y una tasa de filtración glomerular inferior a $60 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, los dos determinantes para la definición y la detección de la enfermedad renal crónica. La elipse verde de la parte superior se refiere a las complicaciones que se pueden desarrollar en cada estado de la enfermedad renal crónica (hipertensión, anemia, desórdenes óseos y de minerales) o a las complicaciones causadas por el tratamiento (efectos adversos de los medicamentos). El incremento gradual del grosor de las líneas de color azul que conectan las elipses representa el riesgo relativo del potencial para la progresión y para la presentación de complicaciones. Las líneas azules discontinuas que conectan las elipses indican el potencial para mejorar la albuminuria y la tasa de filtración glomerular a causa del tratamiento o de la historia natural de la enfermedad renal primaria. Las líneas rojas más gruesas en la parte inferior indican el aumento de riesgo de mortalidad por cualquier causa, principalmente por enfermedad cardiovascular, y los tamaños relativos de estas líneas representan el incremento del riesgo de muerte en cada estado de progresión de la enfermedad crónica. *Convenciones:* GFR, tasa de filtración glomerular (por glomerular filtration rate). Tomado, con autorización, de Eknoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: no need for a rush to judgment. *Kidney Int* 2009; 75: 1015-1018 [69].

Tabla 2. Factores de riesgo para la enfermedad renal crónica. Tomado y modificado de National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-266 [1]

Tipo de factor	Definición	Factores asociados
Factores de susceptibilidad	Factores que aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad > 60 años ▪ Historia familiar de enfermedad renal ▪ Masa renal disminuida ▪ Bajo peso al nacer ▪ Raza afroamericana ▪ Diabetes ▪ Hipertensión arterial
Factores iniciadores	Factores implicados en el inicio del daño renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedades autoinmunes ▪ Infecciones urinarias ▪ Fármacos nefrotóxicos ▪ Diabetes ▪ Hipertensión arterial
Factores de progresión	Factores que determinan la progresión de la enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proteinuria persistente ▪ Hipertensión arterial mal controlada ▪ Diabetes con mal control ▪ Tabaco ▪ Dislipidemia ▪ Anemia ▪ Enfermedad cardiovascular asociada

tipo 2, el tiempo que transcurre entre el diagnóstico de la albuminuria y el desarrollo de la nefropatía es menor, debido a que el daño renal comenzó desde años previos a su detección [73]. Adicionalmente, aproximadamente el 20% de los pacientes con diabetes mellitas tipo 2 desarrollan enfermedad renal crónica con disminución de la tasa de filtración glomerular y los niveles de albuminuria continúan dentro del intervalo biológico de referencia [78], por lo que en los pacientes diabéticos, la evaluación de microalbuminuria no es suficiente para identificar el daño renal, sino que también se debe estimar la tasa de filtración glomerular.

Métodos para determinar la tasa de filtración glomerular

Como ya se ha expresado, la mayoría de los pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica cursan con escasos signos y síntomas clínicos, por lo cual la utilización de métodos que permitan un adecuado estudio y clasificación de la función renal tiene una gran importancia en la atención primaria en general y en la nefrología en particular. Estas técnicas deben detectar precozmente las alteraciones de la función renal para iniciar tratamiento y prevenir la morbimortalidad asociadas con la enfermedad renal. Además, deben permitir una correcta clasificación, la evaluación de la progresión de la enfermedad, la determinación de la eficacia de los tratamientos utilizados, y finalmente, la predicción del momento de inicio del tratamiento renal sustitutivo (trasplante) en caso que éste sea necesario.

En la comunidad científica hay consenso en relación con que el mejor método para lograr este objetivo es la determinación de la tasa de filtración glomerular, que en la práctica se puede obtener por métodos directos o por métodos indirectos, como se analizará a continuación.

Métodos directos para determinar la tasa de filtración glomerular

La tasa de filtración glomerular se define a partir de la depuración de una sustancia. La depuración se refiere al volumen de plasma del cual se elimina completamente una determinada sustancia en relación con el tiempo. El método de referencia para determinar la tasa de filtración glomerular es la depuración (aclaramiento) de la inulina, ya que ésta se filtra

libremente en glomérulo, no sufre metabolismo posterior, secreción tubular o absorción [79]. Otras alternativas son la depuración de sustancias exógenas, habitualmente marcadas con isótopos radiactivos [80], como el ^{51}Cr EDTA (*por ethylenediamine tetraacetic acid*) [81], el ^{125}I iotalamato y el ^{131}I yodopiracetato [50, 79], procedimientos que si bien proveen resultados precisos de la tasa de filtración glomerular, son inaplicables en la práctica clínica del día a día, debido a que son métodos laboriosos, no están disponibles en el medio y en el caso de las sustancias con isótopos radioactivos, su uso también se limita por razones de seguridad [79].

Depuración de creatinina

La creatinina es una molécula endógena que se produce a partir de la degradación de la creatina (un compuesto de alta energía) en los músculos, y posee una tasa de excreción notablemente constante a lo largo del día para cada paciente [51, 52, 54]. La creatinina se filtra libremente en los glomérulos, aunque a diferencia de la inulina, también se secreta en pequeñas cantidades por los túbulos renales [82]; además, al ser un producto endógeno, no requiere introducir en el organismo del paciente una sustancia extraña. Estas características favorecieron que inicialmente la depuración de creatinina se hubiera considerado una buena aproximación de la tasa de filtración glomerular [83, 84].

La determinación de la creatinina en el plasma y en la orina permite el cálculo del filtrado glomerular. Si se asume que no hay eliminación extrarrenal, reabsorción ni secreción tubular, la tasa de filtración glomerular se deriva de la siguiente ecuación, que en la práctica médica se conoce como depuración de creatinina:

$$\text{Tasa de filtración glomerular} = (U \times V) / P; \text{ en función de } T$$

En donde U corresponde a la concentración urinaria (creatinina), V al volumen minuto urinario, P a la concentración sérica media (creatinina) y T al tiempo de recolección de la orina [85].

Observaciones sobre la depuración de creatinina

Entre las indicaciones para determinar directamente la tasa de filtración glomerular a partir de la depuración de creatinina en 24 horas, se encuentran las alteraciones en la masa muscular, el índice de masa corporal, etnias en las que no se ha evaluado la utilidad de las ecuaciones, entre otras situaciones que se resumen en la **tabla 3** [1].

Aunque la creatinina se filtra en el glomérulo, una pequeña parte se secreta a través de los túbulos proximales y otra se puede reabsorber [82]; en caso que aumente la porción que se secreta, se produce una sobreestimación de la tasa de filtración glomerular. Además, el periodo de recolección durante 24 horas retrasa la disponibilidad del resultado, y en caso que los

Tabla 3. Indicaciones para determinar la depuración de creatinina. Tomado y modificado de National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1-266 [1]

Alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, paraplejía, cuadriplejía)

Desviaciones extremas en el índice de masa corporal

Individuos con dietas vegetarianas

Grupos étnicos en donde no esté estudiada la validez de las ecuaciones

Monitoreo de impacto o toxicidad de determinados tratamientos farmacológicos de eliminación renal

Evaluación de donantes potenciales de riñón

pacientes presenten inconvenientes para su recolección y cometan equivocaciones en dicho procedimiento, se altera el resultado de la tasa de filtración glomerular [1, 86, 87].

En los pacientes que se encuentran en cuidados intensivos, puede disminuir la producción de creatinina a causa de la inmovilización y la malnutrición, mientras que en otros casos, como en enfermedades catabólicas, puede aumentar su producción, por lo que se altera el uso de la creatinina sérica y de su aclaramiento para evaluar la tasa filtración glomerular en estos pacientes [1, 88], y en consecuencia la depuración de creatinina pierde concordancia con la tasa de filtración glomerular medida a través de la depuración de inulina [89]. Adicionalmente, a medida que avanza la enfermedad renal crónica, disminuye la precisión de la depuración de creatinina [87].

Por estos y otros inconvenientes de la depuración de creatinina y de la aplicación de rutina de métodos directos para cuantificar la tasa de filtración glomerular, se han diseñado ecuaciones para calcularla, las cuales no sólo incluyen la determinación sérica de metabolitos como la creatinina, sino también otros factores que pueden afectar la filtración glomerular, entre ellos, la edad, el sexo, la raza, el peso y la talla.

Métodos indirectos para determinar la tasa de filtración glomerular

Otra manera de medir la tasa de filtración glomerular es por métodos indirectos basados en ecuaciones. El objetivo de las ecuaciones es obtener una tasa de filtración glomerular estimada a partir de la medición de la concentración sérica de analitos de excreción urinaria, en especial la creatinina, en conjunto con la inclusión de algunas variables demográficas como la edad, el peso, la talla y la raza. Hasta el momento, se han descrito más de 40 ecuaciones derivadas de la creatinina para determinar indirectamente la tasa de filtración glomerular, siendo las más conocidas y validadas la ecuación de Cockcroft-Gault [30], la ecuación del MDRD (por *Modification of Diet in Renal Disease*) [36] y la ecuación CKD-EPI (por *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) para adultos [38] y la ecuación de Schwartz [26] para niños. En la **tabla 4** se resumen las principales ecuaciones, basadas en la creatinina sérica, para calcular la tasa de filtración glomerular, excepto las ecuaciones CKD-EPI. En este módulo sólo se analizarán las ecuaciones citadas.

Ecuación de Cockcroft-Gault

Esta ecuación fue propuesta en 1976 por Cockcroft y Gault para calcular la tasa de filtración glomerular en población general a partir de la relación de la creatinina sérica con el sexo, la edad y el peso de los pacientes [30]. La ecuación de Cockcroft-Gault se desarrolló, mediante un análisis de regresión, para valorar la tasa de filtración glomerular a partir de una población de 249 de adultos, mayoritariamente de sexo masculino (96%), con edades comprendidas entre 18 y 92 años [30]; en la práctica clínica se ha utilizado habitualmente para ajustar la dosis de medicamentos nefrotóxicos [30, 91, 92] y en menor proporción, para la detección temprana de la enfermedad renal crónica oculta, en especial en las personas de edad avanzada [93] y con enfermedad renal crónica avanzada (estadios 4 y 5) [94]. Con las ecuaciones que desarrollaron en los años posteriores, la ecuación de Cockcroft-Gault tiende a ser cada vez menos utilizada en la práctica clínica del día a día y a ocupar un sitio en la historia de la nefrología, con más de 8.700 citas en la literatura médica mundial del artículo original [30]. La ecuación de Cockcroft-Gault [30] es la siguiente:

Tasa de filtración glomerular estimada ($\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) = $(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} \times 0,85$ (si es mujer) / $72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}$

Tabla 4. Principales ecuaciones para el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada.				
Año	Autor(es)	Ecuación (mL/min/1,73 m ²)	Observaciones	Referencia
1973	Jelliffe	$[98-0,8 \times (\text{edad}-20)/\text{creatinina}] \times [0,90 \text{ si es mujer}]$	Ecuación diseñada para la aplicación en adultos con creatinina <5mg/dL y masa muscular normal	[23]
1972	Mawer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombres: $\text{Peso} \times [29,3-(0,203 \times \text{edad}) \times [1-(0,03 \times \text{creatinina})] \times \text{peso}/(14,4 \times \text{creatinina} \times 70)]$ ▪ Mujeres: $\text{Peso} \times [25,3-(0,175 \times \text{edad})] \times [1-(0,03 \times \text{creatinina})] \times \text{peso}/(14,4 \times \text{creatinina} \times 70)$ 	Ecuación diseñada para la aplicación de kanamicina en pacientes con enfermedad renal	[24]
1974	Kampmann	$\text{Creatinina en orina} \times \text{peso} \times 100 / \text{creatinina sérica}$	Ecuación diseñada para aplicación en población general	[25]
1976	Schwartz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Para mayores de un año: $[0,55 \times \text{altura (cm)}] / \text{Creatinina (mg/dL)}$ ▪ Para menores de un año: $[0,45 \times \text{altura (cm)}] / \text{Creatinina (mg/dL)}$ ▪ Para métodos estandarizados con el procedimiento de medida de referencia: $[0,413 \times \text{altura (cm)}] / \text{Creatinina (mg/dL)}$ 	Ecuación diseñada para aplicación en población infantil ajustada a la talla	[26] [27] [90]
2009	Schwartz	$39,1 [\text{altura (m)} / \text{creatinina sérica (mg/dL)}]^{0,516} \times [1,8 / \text{cistatina C (mg/L)}]^{0,294} [30/\text{BUN (mg/dL)}]^{0,169} [1,099]_{\text{hombre}} [\text{altura(m)}/1,4]^{0,188}$	Ecuación diseñada para aplicación en población infantil ajustada a la talla, concentración de cistatina C, nitrógeno ureico sanguíneo y sexo	[27]
1976	Counahan	$43 \times [\text{altura}/\text{creatinina}]$	Ecuación diseñada para aplicación en población infantil	[28]
1976	Rowe	$133 - 0,64 \times \text{edad}$	Ecuación diseñada para aplicación en población general ajustada a la edad	[29]
1976	Cockcroft	$(140-\text{edad}) \times \text{peso} (\times 0,85 \text{ si es mujer}) / (\text{creatinina} \times 72)$	Ecuación diseñada para aplicación en población general ajustada al peso, al sexo y a la edad	[30]
1987	Keller	$130 - \text{edad}$	Ecuación diseñada para cálculo según la edad	[31]
1993	Walser	$7,57 \times (\text{creatinina mmol/L})^{-1} - 0,103 \times \text{edad} + 0,096 \times \text{peso}^{-0,666}$	Ecuación diseñada para aplicación en pacientes con falla renal crónica avanzada ajustada al sexo, la edad y al peso	[32]
1995	Nankivell	$6,7/\text{creatinina (mmol/L)} + 0,25 \times \text{peso} - 0,5 \times \text{urea} - 0,01 \times \text{talla}^2 + (35 \text{ si es hombre o } 25 \text{ si es mujer})$.	Ecuación diseñada para aplicación en pacientes con trasplante simultáneo de páncreas y riñón ajustada al sexo, al peso, a la talla y la urea	[33]
1997	Baracskay	$1/2[100/\text{creatinina}] + 88 - \text{edad}$	Ecuación diseñada para aplicación en pacientes ambulatorios de edad	[34]
1979	Bjornsson	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hombres: $[(27-0,173 \times \text{edad}) \times \text{peso} \times 0,07]/\text{creatinina}$ ▪ Mujeres: $[(25-0,175 \times \text{edad}) \times \text{peso} \times 0,07]/\text{creatinina}$ 	Ecuación diseñada para aplicación en adultos, ajustada a edad y sexo	[35]
1999	MDRD	$[170 \times (\text{creatinina sérica})^{-0,999} \times (\text{edad})^{0,176}] \times (\text{BUN})^{0,179} \times (\text{albúmina})^{0,318}] \times (0,762 \text{ si es mujer}) \times (1,180 \text{ si es de raza negra})$	Ecuación diseñada para aplicación en población general ajustada a edad sexo y raza	[36]
2003	MDRD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $186 \times [\text{Scr}]^{-1,154} \times [\text{edad}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ si es mujer}] \times [1,212 \text{ si es de raza negra}]$ ▪ Para métodos estandarizados con el procedimiento de medida de referencia: $175 \times (\text{creatinina estandarizada})^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times [0,742 \text{ si es mujer}] \times [1,212 \text{ si es de raza negra}]$ 	Ecuación diseñada para aplicación en población general ajustada a edad sexo y raza	[37]

Observaciones sobre la ecuación de Cockcroft-Gault

La ecuación de Cockcroft-Gault se desarrolló con mediciones de creatinina sérica no estandarizada, ya que se estableció en 1976 [30], mucho antes de que se introdujese al laboratorio clínico el uso de la creatinina sérica estandarizada [95], como se recomienda en las buenas prácticas de laboratorio a partir del año 2006. Desde el punto de vista de su desempeño para clasificar los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica, esta ecuación sobrestima la tasa de filtración glomerular en valores bajos, presenta gran dispersión de los datos y prácticamente no está validada para ser utilizada en mujeres ni en niños [30]. Además, la ecuación de Cockcroft-Gault carece de una buena validación y de trazabilidad para medir de rutina la tasa de filtración glomerular [96].

Por todo lo anterior, hoy, a la luz del desempeño de las nuevas ecuaciones, aunque se continúa solicitando al laboratorio clínico y algunas guías de manejo, como las que se encuentran vigentes en nuestro medio, aún la recomiendan [97], la ecuación de Cockcroft-Gault está destinada a ser una prueba histórica, como ya se ha expresado. Finalmente y sin duda alguna, la ecuación de Cockcroft-Gault, a pesar de no haber sido la primera ecuación en ser descrita, fue el punto de partida para que la comunidad médica y los laboratorios clínicos interpretaran la creatinina sérica expresada en la tasa de filtración glomerular estimada como un subrogado de la depuración de la creatinina.

Ecuación MDRD

La ecuación MDRD es el resultado de un análisis retrospectivo del estudio denominado “*Modification of Diet in Renal Disease Study Group*”, de donde deriva su nombre MDRD [98], cuyo objetivo fue obtener una ecuación para determinar la tasa de filtración glomerular estimada a partir de la creatinina sérica, que mejorara la exactitud de la ecuación de Cockcroft-Gault [30], en ese momento ampliamente utilizada. La ecuación original de MDRD relaciona la creatinina sérica con tres variables demográficas (edad, sexo y raza) y dos variables analíticas (BUN o nitrógeno ureico y albúmina en suero), por lo que también se conoce como ecuación MDRD-6 [36]; la ecuación original se desarrolló en una población de 1.070 individuos adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y enfermedad renal crónica con una tasa de filtración glomerular, determinada con ¹²⁵I-iotalamato, con un valor medio de 40 mL/min/1,73 m² [36]. La ecuación MDRD [36] es la siguiente:

Tasa de filtración glomerular (mL/min/1,73 m²) = 170 X [creatinina en suero (mg/dL)]^{-0,999} x (edad)^{-0,176} x [nitrógeno ureico (mg/dL)]^{-0,17} x albúmina en suero (g/dL)^{0,318} x (0,762 si es mujer) x (1,18 si es de raza negra)

Observaciones sobre la ecuación MDRD

Así como la ecuación de Cockcroft-Gault no está exenta de limitaciones, la ecuación MDRD, que se diseñó para mejorar el desempeño de la primera, tampoco es perfecta: tiene algunos aspectos que se deben tener en cuenta al momento de utilizarla para determinar la tasa de filtración glomerular estimada:

Uno de los mayores problemas de la ecuación MDRD se derivan del hecho de que se desarrolló en pacientes con enfermedad renal crónica, de ahí su imprecisión y la subestimación sistemática sobre todo para valores de filtración glomerular por encima de 90 mL/min/1,73 m² [99]; sin embargo, la ecuación MDRD estima la tasa de filtración glomerular con mayor exactitud que la creatinina sérica y las otras ecuaciones derivadas de ésta, en particular, la

ecuación de Cockcroft-Gault [36]. Adicionalmente, la ecuación MDRD detecta mayor porcentaje de enfermedad renal crónica oculta que la ecuación de Cockcroft-Gault, particularmente en mujeres [4, 100-102].

Se debe tener en cuenta que la ecuación MDRD no está validada en personas sanas, en pacientes con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 tratados con insulina, en menores de 18 años, en mayores de 70 años, en mujeres embarazadas, en pacientes trasplantados o en pacientes con comorbilidades importantes [18]; y no se puede olvidar, que similar a lo que sucede con la ecuación de Cockcroft-Gault, la ecuación MDRD depende de la calidad analítica y de las limitaciones propias de la determinación de la creatinina sérica [95].

Además, la ecuación MDRD clásica tiene como inconveniente el hecho de depender de variables analíticas que como el BUN y la albúmina sérica, aumentan los costos de la ecuación, situación que rápidamente dio pie para que este mismo grupo propusiera unas nuevas ecuaciones substitutivas, que serán analizadas a continuación.

MDRD modificada (MDRD-4)

El MDRD publicó un año después de la ecuación original, basada en seis variables, una versión abreviada que se conoce como la ecuación MDRD-4 o ecuación MDRD abreviada [103], que, manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la ecuación MDRD original hace más fácil su aplicación en el laboratorio clínico y en la clínica, ya que no depende del nitrógeno ureico, ni de los niveles séricos de albúmina, como se define en la ecuación MDRD original [36]. La nueva ecuación combina los niveles séricos de la creatinina con el sexo, la edad y la raza de los pacientes. La ecuación MDRD-4 [103] es la siguiente:

Tasa de filtración glomerular (mL/min/1,73 m²) = 186 x [creatinina en suero (mg/dL)]^{-1,154} x (edad)^{-0,203} x (0,742 si es mujer) x (1,212 si es de raza negra)

Observaciones sobre la ecuación MDRD-4

Se recomienda si el método que utiliza el laboratorio clínico para medir la creatinina sérica está calibrado para hacerlo trazable al método de referencia por espectrometría de masa por dilución isotópica (IDMS por *isotope dilution mass spectrometry*) [104], situación que sólo cumplen los laboratorios clínicos que utilizan analizadores automáticos de última generación y que siendo conscientes de la importancia analítica de la prueba velan por la calidad de la misma y llevan estrictos controles de calidad. Los aspectos relacionados con la estandarización de creatinina, se explicarán con mayor detalle en la sección “Estandarización de la determinación de creatinina”, del presente módulo. De acuerdo con Levey y colaboradores, tanto la ecuación MDRD original como la modificada son más precisas para la estimación de la tasa de filtración glomerular que la creatinina en suero o que la ecuación de Cockcroft-Gault [36]. La ecuación MDRD-4 funciona especialmente bien en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y en población sana con tasa de filtración glomerular por encima de 90 mL/min/1,73 m² o en pacientes con nefropatía diabética incipiente que cursan con hiperfiltración [105].

Ecuación de Schwartz

Esta ecuación se deriva de una primera ecuación del mismo grupo propuesta en 1976 para niños y adolescentes [26] y en 1984 para menores de un año [90]. La ecuación de Schwartz [27] es la siguiente:

Tasa de filtración glomerular (mL/min/1,73 m²) = [0,413 x altura (cm)]/creatinina sérica (mg/dL)

Inicialmente, la ecuación tenía como constante 0,55 para niños y 0,45 para menores de un año [26, 90]; sin embargo, cuando la determinación de creatinina se realiza con un método estandarizado con base en los procedimientos de medida de referencia, la constante que se debe utilizar es 0,413 [27].

Observaciones sobre la ecuación de Schwartz

Es quizá la ecuación más útil para estimar la tasa de filtración glomerular en la población infantil y adolescente [26, 90, 106]. En algunos estudios, se ha observado que si se emplean las constantes que se propusieron en los estudios iniciales, se produce una sobreestimación de la tasa de filtración glomerular, excepto en los pacientes con función renal normal o enfermedad leve [107-109], y presenta limitantes para su aplicación en niños y adolescentes anoréxicos o con mal nutrición [110, 111]. Por ello, se ha sugerido que el valor de la constante se determine en cada población, para mejorar la precisión de la tasa de filtración glomerular estimada por esta ecuación [112-114]. También se recomienda, que cuando se empleen métodos para la determinación de creatinina estandarizados de acuerdo con los procedimientos de medida de referencia, se conserve la constante 0,413 [27].

Por otra parte, para superar las limitantes de la ecuación de Schwartz, en los últimos años los mismos autores han propuesto una fórmula nueva, la cual incluye la talla, la concentración de creatinina sérica, de cistatina C y de nitrógeno ureico para su determinación, como se muestra en la **tabla 4**; sin embargo, esta fórmula se estandarizó en un grupo que sólo incluyó niños con enfermedad renal leve a moderada [27] y se necesita su validación en niños con función renal normal o poco alterada.

Ecuación CKD-EPI

Recientemente el grupo CKD-EPI (por *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), un grupo de investigación dependiente del NIDDK (por *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*) constituido para el desarrollo y la validación de ecuaciones para el cálculo de la tasa de filtración glomerular a partir de datos procedentes de distintos estudios, ha publicado una nueva ecuación para la estimación la tasa de filtración glomerular, desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos a los que se les midió la tasa de filtración glomerular mediante la depuración de ¹²⁵I iotalamato; esta ecuación incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en función de la raza, el sexo y el valor de la creatinina [38]. Los resultados de esta ecuación, según los autores, son más exactos y precisos que los de la ecuación de elección actual MDRD-IDMS (MDRD calculada con creatinina sérica estandarizada), en especial para valores de tasa de filtración glomerular mayores de 60 mL/min/1,73 m², cuando se aplicó en un grupo de 3.896 individuos [38].

La ecuación CKD-EPI, similar a la ecuación MDRD, incluye la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, pero a diferencia de la ecuación MDRD no es lineal, sino que se compone de dos líneas distintas definidas por los niveles de la creatinina sérica que diferencia las ecuaciones para aquellos con valores de creatinina sérica en 0,9 mg/dL en hombres y 0,7 mg/dL en mujeres [38]. Los valores de creatinina sérica superiores a este punto de corte las pendientes de las líneas, son iguales en los dos sexos e iguales a la pendiente de ecuación MDRD; pero

cuando los valores se encuentran por debajo del punto de corte, las cifras de la tasa de filtración glomerular estimada son diferentes para hombres y mujeres, obteniéndose tasas de filtración glomerular estimadas más altas a valores más bajos de creatinina. Las ecuaciones CKD-EPI [38] se presentan en la **tabla 5**.

Tabla 5: Ecuaciones CKD-EPI para estimar la tasa de filtración glomerular de acuerdo con la raza, el sexo y la concentración de creatinina sérica. Modificado de [38]

Raza	Sexo	Creatinina sérica	Ecuaciones
Raza negra	Mujeres	$\leq 0,7$ mg/dL	$166 \times (\text{creatinina sérica}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$
	Mujeres	$> 0,7$ mg/dL	$166 \times (\text{creatinina sérica}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
	Hombres	$\leq 0,9$ mg/dL	$163 \times (\text{creatinina sérica}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$
	Hombres	$> 0,9$ mg/dL	$163 \times (\text{creatinina sérica}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Raza blanca y otras	Mujeres	$\leq 0,7$ mg/dL	$144 \times (\text{creatinina sérica}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$
	Mujeres	$> 0,7$ mg/dL	$144 \times (\text{creatinina sérica}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
	Hombres	$\leq 0,9$ mg/dL	$141 \times (\text{creatinina sérica}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$
	Hombres	$> 0,9$ mg/dL	$141 \times (\text{creatinina sérica}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

Observaciones sobre la ecuación CKD-EPI

De acuerdo con los autores del trabajo original en el que se describió la ecuación CKD-EPI, los valores de la tasa de filtración glomerular obtenidos con esta ecuación son más exactos y precisos que los obtenidos con la ecuación de elección hasta ese momento, la MDRD-IDMS, especialmente en los casos con tasa de filtración glomerular mayores a $60 \text{ mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ [38], por lo que las tasas de filtración superiores a este valor se pueden reportar cuando se emplea la ecuación CKD-EPI, a diferencia de cuando se emplea la ecuación MDRD [115] y las que le antecedieron.

Hasta la fecha, la ecuación CKD-EPI ha sido ampliamente validada [105, 115-129] y la mayoría de los autores coinciden en que la ecuación CKD-EPI es más eficiente que las ecuaciones que le antecedieron, en particular la ecuación de Cockcroft-Gault y las ecuaciones MDRD, y en consecuencia debería ser la que los laboratorios clínicos utilizaran para informar la tasa de filtración glomerular estimada en todos los casos en los cuales se les solicite la determinación de creatinina sérica.

A diferencia de la ecuación MDRD, la ecuación CKD-EPI no sobrestima la prevalencia de enfermedad renal crónica en personas blancas ni subestima su prevalencia en personas de raza negra [72, 129], y disminuye la subestimación de la tasa de filtración glomerular en los individuos con función renal normal [120]. Cuando se emplea dicha ecuación hay una reducción de la prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes, con hipertensión o con enfermedad cardiovascular, y en pacientes sin factores de riesgo [101]. Aunque la introducción de la ecuación CKD-EPI reduce la prevalencia general de enfermedad renal crónica [122, 126], la aumenta en personas mayores de 70 años, con las consecuentes implicaciones clínicas y de tratamiento [124, 126].

Adicionalmente, la ecuación CKD-EPI reclasifica con mayor exactitud a personas en las que es menos probable que tengan factores de riesgo o comorbilidades asociadas a enfermedad crónica, dentro de categorías más altas de tasa de filtración glomerular estimada [126]. También se ha observado que la severidad de la enfermedad renal crónica determinada con esta

nueva ecuación, tiene mayor relación con el conocimiento que tienen los pacientes acerca de su enfermedad, en especial cuando los pacientes de bajo riesgo (sin albuminuria, sin diabetes y con tasa de filtración glomerular de 45 a 59 mL/min/1,73 m² según la ecuación de MDRD) se reclasifican como pacientes sin enfermedad renal crónica [122]. Además, la categorización de la función renal a partir de la ecuación CKD-EPI, permite una mejor estratificación de personas entre los 45 y los 64 años según el riesgo clínico a largo plazo, entre ellos, la enfermedad renal en estado final, la enfermedad cardíaca y el accidente cerebrovascular [116].

En el caso de pacientes con trasplante renal, la ecuación CKD-EPI presenta una mejor estimación de la tasa de filtración glomerular y algunos autores la recomiendan como la mejor ecuación basada en creatinina para los pacientes trasplantados [119]. Además, tiene mejor desempeño en mujeres con tasas de filtración glomerular entre 30 y 90 mL/min/1,73m² [121].

A pesar de los avances en los criterios analíticos para las ecuaciones más recientes, la ecuación CKD-EPI no es perfecta: al igual que con la ecuación MDRD, la prevalencia de enfermedad renal en mujeres con valores normales de albúmina, aun se pueden sobreestimar [105]. De forma similar a las demás ecuaciones que emplean la creatinina sérica como marcador endógeno de filtración glomerular, los resultados obtenidos se deben interpretar cuidadosamente en aquellos pacientes con niveles anormales de masa muscular, tanto bajos como altos [38]. El hecho de que la precisión de la tasa de filtración glomerular estimada con la ecuación CKD-EPI continúe subóptima, refleja la necesidad de evaluar otros marcadores de filtración glomerular, entre ellos, la cistatina C [39, 119]. Ésta es una proteína de bajo peso molecular que se produce en todas las células nucleadas, se filtra únicamente en los glomérulos renales, y se metaboliza y reabsorbe en los túbulos proximales, es independiente de la edad, el peso y de la composición anatómica; por ello, es un marcador ideal de la función renal, con gran utilidad en la estimación de la tasa de filtración glomerular en la población general y en aquellos con enfermedad renal crónica [44-46, 130-138].

Limitaciones de las ecuaciones para determinar la tasa de filtración glomerular

El diagnóstico de la enfermedad renal crónica gira alrededor de la medición de la sustancia endógena que se mida, en el caso que se analiza en este módulo: de la creatinina sérica. Con respecto a la medición de la creatinina, es de vital importancia que tanto el médico que solicita la prueba, como el laboratorio clínico que la realiza, tengan claridad sobre la importancia de la calidad analítica de la prueba.

La determinación de la creatinina sérica y su uso en ecuaciones para la estimación de la tasa de filtración glomerular, continuará como la prueba más empleada en la evaluación de la función renal hasta que haya disponibilidad en la mayoría de laboratorios clínicos para la determinación de un marcador endógeno con mejor desempeño [119]. Es importante enfatizar que el cálculo de la tasa de filtración glomerular mediante la utilización de ecuaciones requiere que la medición de la creatinina sérica sea de óptima calidad analítica [139, 140], ya que todos los factores que alteren la concentración sérica de creatinina, también afectarán la estimación de la tasa de filtración glomerular que se derivan de ésta.

Adicional a los aspectos técnicos relacionados con la cuantificación de creatinina sérica, las alteraciones en la generación, en la degradación y en la secreción de creatinina, como las variabilidades en su depuración, pueden afectar sus valores séricos [95, 141]. De igual forma,

existen causas diferentes a la enfermedad renal que pueden incrementar los niveles séricos de creatinina, como algunos medicamentos, entre ellos, la fenacemida (anticonvulsivante para el tratamiento de la epilepsia grave, especialmente de las formas mixtas de convulsiones psicomotoras resistentes a otros fármacos) [85, 142-144]. Por otra parte, existen fuentes de variabilidad de la tasa de filtración glomerular estimada, tales como el ejercicio, los cambios en la dieta, los cambios en la presión sanguínea, la gestación, el control de la glucosa en pacientes diabéticos, el volumen de fluido extracelular, los medicamentos hipotensores, entre otros [95].

Ante las diferentes posibilidades, ¿Cuál ecuación utilizar para determinar la tasa de filtración glomerular?

Como se ha analizado a través de todo este módulo, los métodos para la determinación de la tasa de filtración glomerular no son perfectos, sólo las ecuaciones que usan un método uniformemente estandarizado para la determinación de los niveles séricos de la creatinina [145] y que lleven estrictos controles de calidad, tanto internos como externos, estarían en condiciones de ofertar la prueba a la comunidad médica [65, 141, 146, 147].

Dando respuesta al interrogante: de las diferentes posibilidades, ¿cuál ecuación utilizar para determinar la tasa de filtración glomerular? a la luz de lo analizado en este módulo sería la ecuación CKD-EPI en mayores de 18 años y en pacientes con trasplante renal, y en el caso de los menores de 18 años, la ecuación de Schwartz. Se debe tratar que en todos los casos la medición de creatinina se realice por un método trazable con los procedimientos de medición de referencia [95].

Aspectos relacionados con el laboratorio clínico

La tasa de filtración glomerular, comúnmente se estima a partir de la concentración de creatinina endógena, por lo cual los laboratorios deben propender por una cuantificación precisa y exacta de este analito y de esta forma, obtener una estimación de la tasa de filtración glomerular con mayor aplicabilidad clínica [40, 148].

El método más empleado para medir la creatinina sérica, es el ensayo cinético de picrato en medio alcalino, o método de Jaffé. Este método colorimétrico data del año 1886 y se basa en la reacción de la creatinina con el ácido pícrico en un medio alcalino, formando un complejo de color rojo que se mide a una longitud de onda entre 510 nm a 520 nm [149]. La creatinina no es la única que reacciona, sino también sustancias interferentes, como las proteínas [150], el acetoacetato [151], el ácido ascórbico [152] y la glucosa [153], siendo ésta última de particular importancia debido al riesgo de los diabéticos de desarrollar enfermedad renal crónica [95]. Por su parte, frente a muestras con aumento de la bilirrubina, los valores de creatinina disminuyen [154, 155], ya que en el medio alcalino, la bilirrubina se oxida a biliverdina y se forma un compuesto incoloro que disminuye el color de la reacción.

Para contrarrestar el efecto de los interferentes, se han realizado varias modificaciones al método de Jaffé [156] y se han propuesto métodos enzimáticos para la cuantificación de la creatinina [157-160]; sin embargo, éstos siempre se deben estandarizar frente a los procedimientos de medida de referencia, basados en la espectrometría de masas con dilución de isótopos, IDMS, ya que cuentan con una excelente exactitud y una desviación estándar inferior al 3% [161, 162]. Posterior a dicha estandarización, las pruebas se pueden emplear en la determinación de la creatinina y en la estimación de la tasa de filtración glomerular, como se discutirá a continuación.

Estandarización de la determinación de la creatinina

Debido a la variabilidad en la calibración de los ensayos de creatinina, aquellos laboratorios que emplean pruebas que no se han estandarizado y que no son trazables con el método de referencia por espectrometría de masas [95], introducen una fuente de error en la determinación de creatinina sérica, y por lo tanto, en la estimación de la tasa de filtración glomerular cuando se emplean ecuaciones como MDRD [146, 163] y CKD-EPI [38].

En este sentido, en los laboratorios clínicos se debe contar con pruebas de creatinina sérica estandarizadas y que posean una gran exactitud, razón por la cual, el Grupo de Trabajo en Laboratorio del Programa de Educación Nacional en Enfermedad Renal, NKDEP (por *National Kidney Disease Educational Program*), desarrollaron una guía que tiene como propósito la estandarización y el mejoramiento de la exactitud de las determinaciones de creatinina sérica en todos los laboratorios clínicos [95]. Esta guía recomienda que los fabricantes de pruebas para diagnóstico *in vitro* estandaricen sus métodos y de esta forma garanticen a los usuarios del laboratorio clínico tanto la trazabilidad de los resultados de creatinina con los de los procedimientos de medida de referencia [95], como su aplicabilidad para la estimación de la tasa de filtración glomerular con la ecuación CKD-EPI.

Para la calibración de procedimientos de medida de creatinina o para la verificación de la trazabilidad con un procedimiento de medida de referencia, el Instituto Nacional para Estándares y Tecnologías, NIST (por *National Institute for Standards and Technology*), recomienda el uso del material estándar de referencia SRM 967, el cual se puede usar en caso de que los laboratorios clínicos estén interesados en evaluar de forma independiente si el método que emplean está calibrado [95].

Cuando se calibra el método de forma que posea trazabilidad con el procedimiento de medida de referencia, se disminuye el intervalo biológico de referencia de la creatinina sérica y se afectan los cálculos con la tasa de filtración glomerular estimada que se realizan para ajustar dosis de medicamentos, por lo que si se efectúa la estandarización en los laboratorios donde aun no se posee un método trazable, este cambio se debe informar al personal médico [95].

Informe del laboratorio clínico

Posterior a la estandarización de un método trazable con el procedimiento de medida de referencia por espectrometría de masas, cada laboratorio clínico debe definir, de acuerdo con el estado del arte, la comunidad de pacientes a los cuales presta el servicio y la comunidad de médicos que solicitan las pruebas, los criterios para manejar los resultados e informarlos a sus respectivos médicos solicitantes. En general, se deben tener en cuenta algunos aspectos importantes para el reporte de los resultados:

- Los laboratorios clínicos que utilizan en sus informes el Sistema Internacional de Unidades deben informar el resultado sin decimales, por ejemplo 84 $\mu\text{mol/L}$ y los que utilizan las unidades convencionales deberán informar el resultado con dos decimales, por ejemplo 1,05 mg/dL; además, los laboratorios clínicos deberán informar el método utilizado y de ser posible sus principales características;
- Todos los informes del laboratorio clínico de la medición de la creatinina en suero se deben acompañar de la tasa de filtración glomerular estimada a partir de una de las ecuaciones desarrolladas para tal efecto [122]; los laboratorios clínicos deberán informar la ecuación

utilizada para estimar la tasa de filtración glomerular, y cuando la tasa de filtración glomerular sea superiores a 60 mL/min/1,73 m², se debe informar como “> 60 mL/min/1,73 m²” y no con el valor numérico calculado a partir de la ecuación utilizada;

- Los resultados de la estimación del filtrado glomerular no se deben acompañar de intervalos biológicos de referencia como convencionalmente se hace cuando se informa un resultado de laboratorio; por los siguientes motivos:
 - No existen estudios sobre los intervalos biológicos de referencia de la tasa de filtración glomerular estimada en la población general;
 - Los estadios de clasificación de la enfermedad renal crónica son los mismos para cualquier grupo de población y no considera diferencias en función de edad, sexo o etnia.
 - Aunque la tasa de filtración glomerular sea inferior a 60 mL/min/1,73 m², durante un periodo de tiempo superior o igual a tres meses, es diagnóstico por sí mismo de enfermedad renal crónica, los valores de filtración glomerular superiores se deben asociar con la presencia de marcadores de lesión renal.
- Los resultados de la tasa de filtración glomerular estimada se deberían acompañar de un comentario que facilite al médico su interpretación clínica. Algunas sugerencias de estos comentarios se muestran en la **tabla 6**.

En resumen, los resultados del laboratorio deben incluir la creatinina sérica y su intervalo biológico de referencia, y la tasa de filtración glomerular estimada con la ecuación CKD-EPI, acompañada de un comentario que facilite su interpretación.

Tabla 6. Comentarios sugeridos para el informe de la creatinina que incluya la tasa de filtración glomerular estimada

Tasa de filtración glomerular estimada (mL/min/1,73 m ²)	Comentario
> 60	Los valores de filtrado glomerular estimado > 60 mL/min son inexactos. Filtrado glomerular estimado normal o compatible con estadio 1 ó 2 (si persiste durante ≥ 3 meses)
30-59	Tasa de filtración glomerular estimada sugestiva de una enfermedad renal crónica estadio 3 (si persiste durante ≥ 3 meses)
15-29	Tasa de filtración glomerular estimada sugestiva de una enfermedad renal crónica estadio 4 (si persiste durante ≥ 3 meses)
< 15	Tasa de filtración glomerular estimada sugestiva de una enfermedad renal crónica estadio 5 (si persiste durante ≥ 3 meses)

Líneas futuras de investigación para la detección precoz de la enfermedad renal crónica

Debido a las limitaciones previamente citadas y a la falta de precisión de las ecuaciones basadas en la creatinina sérica, incluso cuando se emplea la ecuación CKD-EPI [38, 105, 119], se requieren investigaciones adicionales para mejorar la medición de la tasa de filtración glomerular, como también para evaluar otros marcadores endógenos que puedan sustituir la creatinina sérica, y dentro de éstos el más prometedor parece ser la cistatina C, ya que se ha observado que es un indicador más sensible de la función renal cuando se compara con la creatinina [44-46, 130-138]. La cistatina C ya está disponible en nuestro medio, y será objeto de un próximo módulo de Medicina & Laboratorio.

¿Qué hacer cuando el laboratorio clínico no informa la tasa de filtración glomerular estimada?

Como se ha analizado en este módulo, los informes de la medición de la creatinina en suero se deben acompañar de la tasa de filtración glomerular estimada; pero en los casos que no sea así, el médico tiene la última opción de calcular la tasa de filtración glomerular en algunos sitios online, como por ejemplo <http://www.hdcn.com/calcf/gfr.htm> [164] y <http://www.nephromatic.com/egfr.php> [165] para aplicar la fórmula MDRD o la CKD-EPI en función de los niveles séricos de la creatinina y de las demás variables de las ecuaciones.

Conclusiones

Debido a los pocos signos y síntomas clínicos que presentan los pacientes en las etapas iniciales con enfermedad renal crónica, se requiere la aplicación de pruebas de laboratorio que permitan un adecuado estudio y clasificación de la función renal y que idealmente, permitan el reconocimiento temprano de alteraciones en la función renal, de forma que se inicie rápidamente el tratamiento y control de la enfermedad.

En este sentido, la tasa de filtración glomerular es el mejor método para evaluar la función renal y entre éstas, la depuración de inulina es el referente. Dado que esta prueba es inaplicable en el día a día de la práctica clínica, el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada a partir del uso de ecuaciones que se basan en la creatinina sérica, en conjunto con algunas variables demográficas como la edad, el peso, el sexo, la talla y la raza, resulta útil para el diagnóstico precoz, la clasificación y el seguimiento de pacientes con enfermedad renal crónica; sin embargo, se debe ser muy cuidadoso, ya que los resultados dependen en gran parte de la calidad analítica de la medición de la sustancia en la cual se fundamenta el cálculo, en este caso de la creatinina sérica y por ello, se recomienda que para su determinación sólo se empleen métodos estandarizados frente a los procedimientos de medida de referencia.

Entre las ecuaciones disponibles, la de mayor eficiencia es la ecuación recientemente propuesta, conocida como CKD-EPI, ampliamente validada en la comunidad científica. Debido a que las ecuaciones basadas en la creatinina sérica para establecer la tasa de filtración glomerular dependen, además de la calidad analítica, de la integridad de la masa muscular, en la comunidad científica se están estudiando otras alternativas, en donde la medición de la cistatina C sérica y las ecuaciones de ella derivadas muestran resultados promisorias. Finalmente, los organismos internacionales recomiendan que todos los laboratorios clínicos a los cuales se les solicita una medición de creatinina sérica informe su resultado en mg/dL y en función de la tasa de filtración glomerular mediante la utilización de una de las ecuaciones para ello descritas, siendo la de mayor eficiencia la CKD-EPI.

Bibliografía

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
2. 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. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2003; 14: S131-138.
3. 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 international* 2007; 72: 247-259.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2007; 298: 2038-2047.

5. Xie Y, Chen X. Epidemiology, major outcomes, risk factors, prevention and management of chronic kidney disease in China. *American journal of nephrology* 2008; 28: 1-7.
6. 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 nephrology* 2009; 10: 4.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004; 351: 1296-1305.
8. Bang H, Vupputuri S, Shoham DA, Klemmer PJ, Falk RJ, Mazumdar M, et al. SCReening for Occult RENal Disease (SCORED): a simple prediction model for chronic kidney disease. *Archives of internal medicine* 2007; 167: 374-381.
9. Bang H, Mazumdar M, Newman G, Bombach AS, Ballantyne CM, Jaffe AS, et al. Screening for kidney disease in vascular patients: SCReening for Occult RENal Disease (SCORED) experience. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009; 24: 2452-2457.
10. Marco MP, Muray S, Valdivielso JM, Fernandez E. Occult chronic kidney disease: discordance among different methods used to estimate glomerular filtration rate in a healthy population. *Clinical nephrology* 2009; 71: 475-481.
11. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Annals of internal medicine* 1996; 124: 627-632.
12. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998; 31: 954-961.
13. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney international* 2001; 60: 1131-1140.
14. Nardi E, Palermo A, Mule G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Impact of type 2 diabetes on left ventricular geometry and diastolic function in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Journal of human hypertension* 2011; 25: 144-151.
15. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S11-61.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
17. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension* 2003; 21: 1011-1053.
18. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, Burgess E, Carlisle E, Ethier J, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2001; 38: 1398-1407.
19. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001; 16: 1042-1046.
20. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38: 1782-1787.
21. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney international. Supplement* 2003; S24-31.
22. Ismail N, Neyra R, Hakim R. The medical and economical advantages of early referral of chronic renal failure patients to renal specialists. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 246-250.
23. Jelliffe RW, Jelliffe SM. Estimation of creatinine clearance from changing serum-creatinine levels. *Lancet* 1971; 2: 710.
24. Mawer GE, Lucas SB, Knowles BR, Stirland RM. Computer-assisted prescribing of kanamycin for patients with renal insufficiency. *Lancet* 1972; 1: 12-15.
25. Kampmann J, Siersbaek-Nielsen K, Kristensen M, Hansen JM. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta medica Scandinavica* 1974; 196: 517-520.
26. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM, Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-263.
27. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009; 20: 629-637.
28. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Archives of disease in childhood* 1976; 51: 875-878.
29. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *Journal of gerontology* 1976; 31: 155-163.
30. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.

31. Keller F. Kidney function and age. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1987; 2: 382.
32. Walsler M, Drew HH, Guldan JL. Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney international* 1993; 44: 1145-1148.
33. Nankivell BJ, Chapman JR, Allen RD. Predicting glomerular filtration rate after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clinical transplantation* 1995; 9: 129-134.
34. Baracskaý D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clinical nephrology* 1997; 47: 222-228.
35. Bjornsson TD. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clinical pharmacokinetics* 1979; 4: 200-222.
36. 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. *Annals of internal medicine* 1999; 130: 461-470.
37. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine* 2003; 139: 137-147.
38. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine* 2009; 150: 604-612.
39. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C--a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101: 875-881.
40. Grubb AO. Cystatin C--properties and use as diagnostic marker. *Advances in clinical chemistry* 2000; 35: 63-99.
41. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney international* 2006; 69: 399-405.
42. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clinical biochemistry* 2007; 40: 153-161.
43. Zahran A, El-Husseini A, Shoker A. Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review. *American journal of nephrology* 2007; 27: 197-205.
44. Rule AD, Lieske JC. Cystatin C Is More than GFR, and This May Be a Good Thing. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011; 22: 795-797.
45. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2011; 22: 147-155.
46. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok JY, Song SH, Kim SS, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Journal of Korean medical science* 2011; 26: 258-263.
47. Schumann L, Wustenberg PW. An improved method to determine renal function using inulin and p-aminohippurate (PAH) steady-state kinetic modeling. *Clinical nephrology* 1990; 33: 35-40.
48. Donker AJ, van der Hem GK, Sluiter WJ, Beekhuis H. A radioisotope method for simultaneous determination of the glomerular filtration rate and the effective renal plasma flow. *The Netherlands journal of medicine* 1977; 20: 97-103.
49. Sigman EM, Elwood CM, Knox F. The measurement of glomerular filtration rate in man with sodium iothalamate 131-I (Conray). *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 1966; 7: 60-68.
50. Elwood CM, Sigman EM. The measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in man by iothalamate 125-I and iodopyracet 131-I. *Circulation* 1967; 36: 441-448.
51. Narayanan S, Appleton HD. Creatinine: a review. *Clinical chemistry* 1980; 26: 1119-1126.
52. Cohen EP, Lemann J, Jr. The role of the laboratory in evaluation of kidney function. *Clinical chemistry* 1991; 37: 785-796.
53. Crim MC, Calloway DH, Margen S. Creatine metabolism in men: urinary creatine and creatinine excretions with creatine feeding. *J Nutr* 1975; 105: 428-438.
54. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *The American journal of clinical nutrition* 1983; 37: 478-494.
55. Davies DE, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *The Journal of clinical investigation* 1950; 29: 496-507.
56. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-285.
57. Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 275-282.
58. Lameire N, Wauters JP, Teruel JL, Van Biesen W, Vanholder R. An update on the referral pattern of patients with end-stage renal disease. *Kidney international. Supplement* 2002; 27-34.
59. Winkelmayer WC, Owen WF, Jr., Levin R, Avorn J. A propensity analysis of late versus early nephrolo-

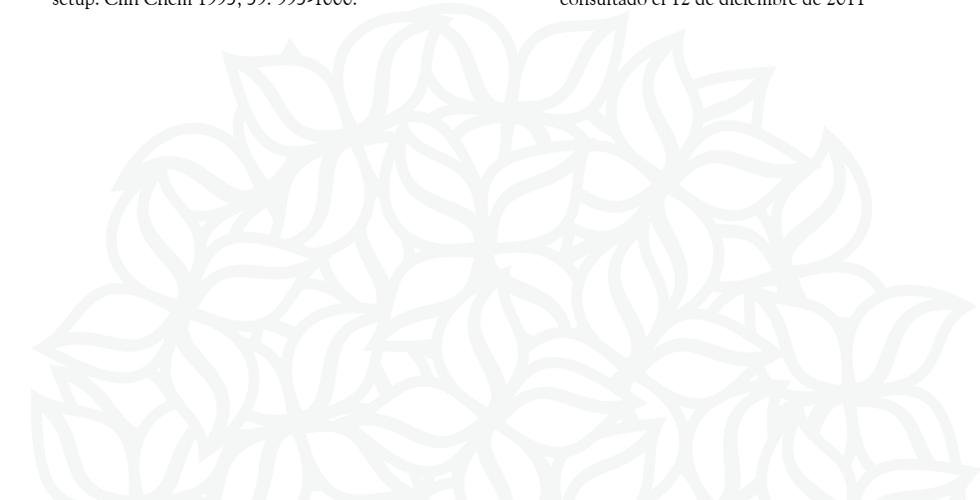
- gist referral and mortality on dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*; JASN 2003; 14: 486-492.
60. **Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJ, Kausz AT.** Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004; 19: 1808-1814.
 61. **Lameire N, Van Biesen W.** The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist--a European survey. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1999;14 Suppl 6:16-23.
 62. **Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Taupin P, Labrunie M, et al.** Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2000; 15: 2000-2006.
 63. **Alebiosu CO, Ayodele OE.** The global burden of chronic kidney disease and the way forward. *Ethnicity & disease* 2005; 15: 418-423.
 64. **Culleton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PW, Barrett BJ, Parfrey PS, et al.** Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Archives of internal medicine* 1999; 159: 1785-1790.
 65. **Clase CM, Garg AX, Kiberd BA.** Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2002; 13: 1338-1349.
 66. **Gómez RA.** Renal disease in Colombia. *Ren Fail* 2006; 28: 643-647.
 67. **Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, et al.** Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2005; 45: A5-7, S1-280.
 68. **Campens D, Buntinx F.** Selecting the best renal function tests. A meta-analysis of diagnostic studies. *International journal of technology assessment in health care* 1997; 13: 343-356.
 69. **Eknoyan G.** Chronic kidney disease definition and classification: no need for a rush to judgment. *Kidney Int* 2009; 75: 1015-1018.
 70. **Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J.** End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277: 1293-1298.
 71. **Hsu CY, Lin F, Vittinghoff E, Shlipak MG.** Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2902-2907.
 72. **Peralta CA, Lin F, Shlipak MG, Siscovick D, Lewis C, Jacobs DR, Jr., et al.** Race differences in prevalence of chronic kidney disease among young adults using creatinine-based glomerular filtration rate-estimating equations. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010; 25: 3934-3939.
 73. **Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al.** Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S79-83.
 74. **Asociación Colombiana de Diabetes, Centro Educativo de la Federación Internacional de Diabetes.** Prevalencia de Diabetes en Colombia. Actualizado el 5 de mayo de 2012. Disponible en: http://www.asodibetes.org/noticias_detalle.php?Id_Noticia=179&Id_Categoria=5 Consultado en mayo 19 de 2012.
 75. **Varela EA.** Aspectos epidemiológicos. Guías colombianas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista Colombiana de Cardiología* 2007; 13 189-194.
 76. **Zimmet P, Alberti KG, Shaw J.** Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
 77. **Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J.** Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
 78. **Macisaac RJ, Jerums G.** Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 246-257.
 79. **Gaspari F, Perico N, Remuzzi G.** Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: S151-154.
 80. **Levey AS.** Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 167-184.
 81. **Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N.** Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using 51Cr-EDTA. *Clinical science* 1969; 37: 169-180.
 82. **Lane BR, Poggio ED, Herts BR, Novick AC, Campbell SC.** Renal function assessment in the era of chronic kidney disease: renewed emphasis on renal function centered patient care. *J Urol* 2009; 182: 435-443; discussion 443-434.
 83. **Tobias GJ, Mc LR, Jr., Hopper J, Jr.** Endogenous creatinine clearance. A valuable clinical test of glomerular filtration and a prognostic guide in chronic renal disease. *N Engl J Med* 1962; 266: 317-323.
 84. **Gowans EM, Fraser CG.** Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: ramifications for interpretation of results and patient care. *Ann Clin Biochem* 1988; 25 (Pt 3): 259-263.
 85. **Wyss M, Kaddurah-Daouk R.** Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000; 80: 1107-1213.

86. Pong S, Seto W, Abdoell M, Trope A, Wong K, Herridge J, et al. 12-hour versus 24-hour creatinine clearance in critically ill pediatric patients. *Pediatr Res* 2005; 58: 83-88.
87. El-Minshawy O, Saber RA, Osman A. 24-hour creatinine clearance reliability for estimation of glomerular filtration rate in different stages of chronic kidney disease. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 2010; 21: 686-693.
88. Robert S, Zarowitz BJ. Is there a reliable index of glomerular filtration rate in critically ill patients? *DICP* 1991; 25: 169-178.
89. Robert S, Zarowitz BJ, Peterson EL, Dumler F. Predictability of creatinine clearance estimates in critically ill patients. *Crit Care Med* 1993; 21: 1487-1495.
90. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *The Journal of pediatrics* 1984; 104: 849-854.
91. Jones GR, Imam SK. Validation of the revised MDRD formula and the original Cockcroft and Gault formula for estimation of the glomerular filtration rate using Australian data. *Pathology* 2009; 41: 379-382.
92. Roblin I, De Sobarnitsky S, Basselin C, Vial F, Bard E, Dufrene I, et al. Estimated glomerular filtration rate for drug dose adjustment: Cockcroft and Gault or abbreviated MDRD equation? *Clinical biochemistry* 2009; 42: 111-113.
93. Lamb EJ, Webb MC, O'Riordan SE. Using the modification of diet in renal disease (MDRD) and Cockcroft and Gault equations to estimate glomerular filtration rate (GFR) in older people. *Age and ageing* 2007; 36: 689-692.
94. Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005; 20: 2394-2401.
95. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clinical chemistry* 2006; 52: 5-18.
96. Jones GR. Estimating renal function for drug dosing decisions. *The Clinical biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2011; 32: 81-88.
97. García DL, y la Asociación Colombiana de Nefrología, el Ministerio de Protección Social, y la Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social (Fedesalud) editors. *Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica (ERC) basada en la evidencia*. Bogotá, Colombia: 2005, p. 1-170.
98. The Modification of Diet in Renal Disease Study: design, methods, and results from the feasibility study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1992; 20: 18-33.
99. Stevens LA, Coresh J, Feldman HL, Greene T, Lash JB, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2749-2757.
100. Fernández-Fresnedo G, de Francisco AL, Rodrigo E, Piñera C, Herráez I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal oculta por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología* 2002; 22: 144-151.
101. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2003; 41: 1-12.
102. Buitrago F, Calvo JJ, Gomez-Jimenez C, Canon L, Robles NR, Angulo E. Comparación y concordancia de las ecuaciones de estimación de filtrado glomerular de Cockcroft-Gault y MDRD en el diagnóstico de enfermedad renal crónica oculta. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología* 2008; 28: 301-310.
103. 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 (Supl.): A08028.
104. National Kidney Disease Education Program. Suggestions for Laboratories. www.nkdep.nih.gov/labprofessionals.
105. Lopez-Suarez A, Beltran-Robles M, Elvira-Gonzalez J, Fernandez-Palacin F, Bascunana-Quirell A, Benitez-Del-Castillo J, et al. Comparison of the MDRD and the CKD-EPI equations to estimate the glomerular filtration rate in the general population. *Medicina clinica* 2010; 134: 617-623.
106. Schwartz GJ, Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 1985; 106: 522-526.
107. Hellerstein S, Alon U, Warady BA. Creatinine for estimation of glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 507-511.
108. Seikaly MG, Browne R, Bajaj G, Arant BS, Jr. Limitations to body length/serum creatinine ratio as an estimate of glomerular filtration in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 709-711.
109. van Rossum LK, Mathot RA, Cransberg K, Zietse R, Vulto AG. Estimation of the glomerular filtration rate in children: which algorithm should be used? *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1769-1775.
110. Brion LP, Boeck MA, Gauthier B, Nussbaum MP, Schwartz GJ. Estimation of glomerular filtration rate in anorectic adolescents. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 16-21.

111. Hari P, Bagga A, Mahajan P, Lakshmy R. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1757-1761.
112. Hellerstein S, Berenbom M, DiMaggio S, Erwin P, Simon SD, Wilson N. Comparison of two formulae for estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 780-784.
113. Mattman A, Eintracht S, Mock T, Schick G, Secombe DW, Hurley RM, et al. Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 487-496.
114. Zappitelli M, Joseph L, Gupta IR, Bell L, Paradis G. Validation of child serum creatinine-based prediction equations for glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 272-281.
115. 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/1.73 m². *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010; 56: 486-495.
116. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010; 55: 648-659.
117. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2010; 5: 1003-1009.
118. Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Coresh J, Manzi J, Landis R, et al. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010; 25: 449-457.
119. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clinical chemistry* 2010; 56: 474-477.
120. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. *The Clinical biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2011; 32: 75-79.
121. Hossain MA, Elmoselhi H, Elshorbagy AA, Shoker A. The Sask formula to estimate glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Nephron. Clinical practice* 2011; 117: e135-150.
122. Kurella Tamura M, Anand S, Li S, Chen SC, Whaley-Connell AT, Stevens LA, et al. Comparison of CKD awareness in a screening population using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study and CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: S17-23.
123. McFarlane SI, McCullough PA, Sowers JR, Soe K, Chen SC, Li S, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: prevalence of and risk factors for diabetes mellitus in CKD in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011; 57: S24-31.
124. O'Callaghan CA, Shine B, Lasserson DS. Chronic kidney disease: a large-scale population-based study of the effects of introducing the CKD-EPI formula for eGFR reporting. *BMJ Open* 2011; 1: e000308.
125. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney international* 2011; 79: 555-562.
126. Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in 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: S9-16.
127. Ruggenti P, Gaspari F, Cannata A, Carrara F, Cella C, Ferrari S, et al. Measuring and estimating GFR and treatment effect in ADPKD patients: results and implications of a longitudinal cohort study. *PLoS One* 2012; 7: e32533.
128. Kitiyakara C, Yamwong S, Vathesatogkit P, Chittamma A, Cheepudomwit S, Vanavanan S, et al. The impact of different GFR estimating equations on the prevalence of CKD and risk groups in a Southeast Asian cohort using the new KDIGO guidelines. *BMC Nephrol* 2012; 13: 1.
129. Arora P, Rajagopalan S, Patel N, Nainani N, Venuto RC, Lohr JW. The MDRD equation underestimates the prevalence of CKD among blacks and overestimates the prevalence of CKD among whites compared to the CKD-EPI equation: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 4.
130. Cha RH, Lee CS, Lim YH, Kim H, Lee SH, Yu KS, et al. Clinical usefulness of serum cystatin C and the pertinent estimation of glomerular filtration rate based on cystatin C. *Nephrology* 2010; 15: 768-776.
131. Xirouchakis E, Marelli L, Cholongitas E, Manousou P, Calvaruso V, Pleguezuelo M, et al. Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with ⁵¹Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011; 6: 84-92.
132. Weinert LS, Camargo EG, Soares AA, Silveiro SP. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1761-1771.

133. Grubb A, Bjork J, Nyman U, Pollak J, Bengzon J, Ostner G, et al. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2011; 71: 145-149.
134. Blufpand HN, Tromp J, Abbink FC, Stoffel-Wagner B, Bouman AA, Schouten-van Meeteren AY, et al. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatric blood & cancer* 2011.
135. Krishnamurthy N, Arumugasamy K, Anand U, Anand CV, Aruna V, Venu G. Serum cystatin C levels in renal transplant recipients. *Indian J Clin Biochem* 2011; 26: 120-124.
136. Dhia RB, Hellara I, Harzallah O, Neffati F, Khochtali I, Mahjoub S, et al. Evaluation of the renal function in type 2 diabetes: clearance calculation or cystatin C? *Ann Biol Clin (Paris)* 2012; 70: 287-294.
137. Astor BC, Shafi T, Hoogveen RC, Matsushita K, Ballantyne CM, Inker LA, et al. Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 653-662.
138. Schöttker B, Herder C, Müller H, Brenner H, Rothenbacher D. Clinical utility of creatinine- and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 879-886.
139. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine--current status and future goals. *The Clinical biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2006; 27: 173-184.
140. Myers GL. Standardization of serum creatinine measurement: theory and practice. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum* 2008; 241: 57-63.
141. Levey AS. Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease. *Semin Nephrol* 1989; 9: 370-379.
142. Richards RK, Bjornsson TD, Waterbury LD. Rise in serum and urine creatinine after phenacemide. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 430-437.
143. Duggan E, Hoffman L, Baska RE, Lea K, Hellersstein S. Elevated serum creatinine levels in three patients treated with phenacemide. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 225-228.
144. Cahen R, Martin A, Francois B, Baltassat P, Louisot P. Creatinine metabolism impairment by an anticonvulsant drug, phenacemide. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 49-51.
145. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, De Bacquer D, et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 77-83.
146. 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: 920-929.
147. Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS. Variation in the serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int* 2005; 68: 1884-1887.
148. Laterza OF, Price CB, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
149. Jaffé M. Über den niederschlag, welchen pikrinsaure in normalen hrn erzeugt und über eine neue reaccion des kreatinins. *Physiol Chem* 1886; 10: 391-400.
150. Datta P, Graham GA, Schoen I. Interference by IgG paraproteins in the Jaffe method for creatinine determination. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 463-468.
151. Blank DW, Nanji AA. Ketone interference in estimation of urinary creatinine; effect on creatinine clearance in diabetic ketoacidosis. *Clin Biochem* 1982; 15: 279-280.
152. Siest G, Appel W, Blijenberg GB, Capolaghi B, Galteau MM, Heusghem C, et al. Drug interference in clinical chemistry: studies on ascorbic acid. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978; 16: 103-110.
153. Da Rin G, Amici G, Virga G, Bardin C, Calzavara P, Bocci C. Correction of glucose concentration interference on Jaffe kinetic creatinine assay in peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 1995; 15: 480-487.
154. Knapp ML, Hadid O. Investigations into negative interference by jaundiced plasma in kinetic Jaffe methods for plasma creatinine determination. *Ann Clin Biochem* 1987; 24 (Pt 1): 85-97.
155. Boot S, LaRoche N, Legg EF. Elimination of bilirubin interference in creatinine assays by routine techniques: comparisons with a high performance liquid chromatography method. *Ann Clin Biochem* 1994; 31 (Pt 3): 262-266.
156. Chan MH, Ng KF, Szeto CC, Lit LC, Chow KM, Leung CB, et al. Effect of a compensated Jaffe creatinine method on the estimation of glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 482-484.
157. Tanganelli E, Prencipe L, Bassi D, Cambiaghi S, Murador E. Enzymic assay of creatinine in serum and urine with creatinine iminohydrolase and glutamate dehydrogenase. *Clin Chem* 1982; 28: 1461-1464.
158. Toffaletti J, Blosser N, Hall T, Smith S, Tompkins D. An automated dry-slide enzymatic method evaluated for measurement of creatinine in serum. *Clin Chem* 1983; 29: 684-687.
159. Fossati P, Prencipe L, Berti G. Enzymic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. *Clin Chem* 1983; 29: 1494-1496.
160. Ogawa J, Nirdnoy W, Tabata M, Yamada H, Shimizu S. A new enzymatic method for the measurement of creatinine involving a novel ATP-dependent

- enzyme, N-methylhydantoin amidohydrolase. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995; 59: 2292-2294.
161. **Siekmann L.** Determination of creatinine in human serum by isotope dilution-mass spectrometry. Definitive methods in clinical chemistry, IV. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23: 137-144.
162. **Stöckl D, Reinauer H.** Candidate reference methods for determining target values for cholesterol, creatinine, uric acid, and glucose in external quality assessment and internal accuracy control. I. Method setup. *Clin Chem* 1993; 39: 993-1000.
163. **Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al.** Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry* 2007; 53: 766-772.
164. **HDCN Channels.** <http://www.hdcn.com/calcf/gfr.htm><http://www.hdcn.com/calcf/gfr.htm>, consultado el 12 de diciembre de 2011.
165. **Nephromatic.** <http://www.nephromatic.com/egfr.php>, consultado el 12 de diciembre de 2011



Piquero de patas azules, *Sula nebowxii*
Islas Galápagos, Ecuador
Alejandro Campuzano Zuluaga