

Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior a 60 años en Atención Primaria

Betlem Salvador-González¹, Luisa M. Rodríguez-Latre², Roser Güell-Miró³, Virtudes Álvarez-Funes³, Héctor Sanz-Ródenas⁴, Francisco J. Tovillas-Morán⁵, MACAP RENAL*

¹Equipo de Atención Primaria Florida Sud, SAP Delta Llobregat. DAP Costa de Ponent. Grupo MACAP IDIAP Jordi Gol. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

²Servicio de Atención Primaria Baix Llobregat Centre. DAP Costa Ponent. Cornellà de Llobregat, Barcelona

³Laboratorio Clínico L'Hospitalet. DAP Costa Ponent. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

⁴Unidad de Soporte a la Investigación, IDIAP J Gol. DAP Costa Ponent. Cornellà de Llobregat, Barcelona

⁵Equipo de Atención Primaria Martí i Julià, SAP Baix Llobregat Centre. DAP Costa Ponent. Cornellà de Llobregat, Barcelona

Nefrología 2013;33(4):552-63

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11929

RESUMEN

Objetivo: Comparar la prevalencia y clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC) según la estimación del filtrado glomerular (eFG) mediante MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos ≥ 60 años en Atención Primaria. **Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo transversal. Sujetos ≥ 60 años atendidos en 40 centros de Atención Primaria con determinación de creatinina sérica realizada entre el 1 de enero y el 31 diciembre de 2010 en un único laboratorio centralizado. Criterios de exclusión: trasplante renal, atención domiciliaria. Variables: sociodemográficas, antropométricas, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular según registro en historia clínica electrónica y concentración de creatinina sérica según el método Jaffé cinético compensado estandarizado con IDMS y eFG mediante MDRD-4 IDMS y CKD-EPI. Se analizó la concordancia mediante índice kappa y método gráfico Bland-Altman. **Resultados:** 97 554 individuos (57,3 % mujeres, mediana de edad 70,0 [Q1: 65,0; Q3: 77,0]). Mediana eFG con MDRD 78,7 [66,7; 91,0] ml/min/1,73 m² (77,9 en mujeres, 79,7 en varones; $p < 0,001$) y 81,8 [68,5; 90,5] ml/min/1,73 m² ($p =$

0,311) con CKD-EPI; prevalencia eFG_{MDRD} < 60 , 15,0 % (16,5 % en mujeres, 13,1 % en varones; 6,5 % en ≤ 70 años, 24 % > 70 años), con CKD-EPI 14,2 % (15,0 % mujeres, 13,0 % varones; 4,7 % en ≤ 70 años, 24,1 % en > 70 años). Se observó una concordancia global del 85,6 % (índice kappa = 0,75), en mujeres > 70 años del 86,6 % (kappa = 0,77), del 83,2 % (kappa = 0,69) en varones > 70 años, del 82,7 % (kappa = 0,68) en mujeres ≤ 70 años y del 90 % (kappa = 0,81) en varones ≤ 70 años. **Conclusiones:** CKD-EPI disminuyó la prevalencia de ERC especialmente en mujeres ≤ 70 años; la prevalencia aumentó en varones > 70 años. Uno de cada ocho individuos en estadio 3a fue reclasificado a no enfermedad; los individuos reclasificados presentaron menor comorbilidad.

Palabras clave: Insuficiencia renal crónica. Filtrado glomerular. Atención Primaria.

Estimation of glomerular filtration rate by MDRD-4 IDMS and CKD-EPI in individuals of 60 years of age or older in primary care

ABSTRACT

Objective: To compare the prevalence and classification of chronic kidney disease (CKD) in accordance with the estimated glomerular filtration rate (eGFR) by MDRD-4

Correspondencia: Betlem Salvador González

EAP Florida Sud-SAP Delta Llobregat. Direcció Atenció Primària Costa de Ponent-Grupo MACAP IDIAP Jordi Gol, Parc Ocellets s/n. 08905 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. bsalvador@ambitcp.catsalut.net

* Grupo formado por:

Alberto Martínez Castela, M. Jesús Cerain Herrero, Esther Freixes Villaró, Antonia Ferré González, Neus Gil Terrón, María Soler Vila, Luisa Pascual Benito, Jordi Mestre Ferrer, Mercedes Rodríguez Pascual, Laura Ruipérez Guijarro, Julio César Verastegui Córdova, Eva Alonso Bes, Jesús Almeda Ortega, Montserrat Velasco Carrera, Mariona Granizo Escolar, Carmen Barrio Ruiz, Neus Parellada Esquius, Carmen Tamayo Ojeda.

*IDMS and CKD-EPI in individuals ≥ 60 years of age in primary care. **Material and Methods:** Cross-sectional descriptive observational study. Subjects ≥ 60 years treated at 40 primary care centres with serum creatinine determination conducted between 1 January and 31 December 2010 at a single centralised laboratory. Exclusion criteria: renal transplantation, home care. Variables: socio-demographic, anthropometric, risk factors and cardiovascular disease as recorded in electronic medical records and serum creatinine concentration by a standardised compensated kinetic Jaffe method with IDMS and eGFR by MDRD-4 IDMS and CKD-EPI. Agreement was analysed using the kappa index and the Bland-Altman graphical method. **Results:** 97 554 individuals (57.3% women, mean age 70.0 [Q1: 65.0, Q3: 77.0]). Median eGFR with MDRD 78.7 [66.7, 91.0] ml/min/1.73 m² (77.9 for women, 79.7 for men, $P < .001$) and 81.8 [68.5, 90.5] ml/min/1.73 m² ($P = .311$) with CKD-EPI, eGFR_{MDRD} prevalence < 60 15.0% (16.5% women, 13.1% men and 6.5% in ≤ 70 years, 24% > 70 years) with CKD-EPI 14.2% (15.0% female, 13.0% male, 4.7% in ≤ 70 years, 24.1% in > 70 years). There was an overall agreement of 85.6% (kappa index = 0.75) in women > 70 years of 86.6% (kappa = 0.77), of 83.2% (kappa = 0.69) in men > 70 years, of 82.7% (kappa = 0.68) in women ≤ 70 years and 90% (kappa = 0.81) in men ≤ 70 years. **Conclusions:** CKD-EPI decreased the prevalence of CKD especially in women ≤ 70 years; the prevalence increased in men > 70 years. One in eight individuals with stage 3a was reclassified to no disease; reclassified individuals had lower comorbidity.*

Keywords: Chronic renal insufficiency. Glomerular filtration rate. Primary health care.

INTRODUCCIÓN

Desde que la Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) propuso en 2002 los nuevos criterios diagnósticos para la enfermedad renal crónica (ERC)¹, esta ha sido objeto de múltiples estudios y reconocida como un factor de riesgo cardiovascular²⁻⁴.

La ecuación inicialmente recomendada para la estimación del filtrado glomerular (eFG) fue la del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) conocida como MDRD-4, que utiliza para el cálculo cuatro variables (creatinina, edad, sexo y raza)⁵. Posteriormente, y tras la estandarización de la medida de la creatinina, la ecuación recomendada fue la MDRD-4 IDMS con las mismas variables que la anterior, pero que introduce un factor de corrección cuando el método de medida de la creatinina presenta trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS)⁶. Las limitaciones más importantes en el uso de esta ecuación son la imprecisión y la infraestimación sistemática cuando los valores de la eFG son superiores⁷ a 60 ml/min/1,73 m².

Posteriormente, una modificación de la ecuación MDRD, la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁸, mostró una reducción del sesgo de la ecuación MDRD-4 IDMS con mejora de la imprecisión global, especialmente importante en el rango de valores entre 60-89 ml/min/1,73 m²; la ecuación CKD-EPI podría reemplazar a la MDRD-4 IDMS en el uso clínico rutinario en el futuro⁹⁻¹².

El objetivo de este artículo es comparar la prevalencia y clasificación por estadios de la ERC, según la eFG, mediante las ecuaciones MDRD-4 IDMS y CKD-EPI, en individuos con una edad igual o superior a 60 años en Atención Primaria (AP) y estudiar las diferencias según edad y sexo, así como realizar un análisis de la concordancia entre las dos ecuaciones.

Este trabajo se realiza en el marco de un estudio de cohortes prospectivo de tres años con el objetivo de cuantificar el riesgo asociado a la disminución de la eFG, calculado mediante MDRD-4 IDMS y CKD-EPI, en la incidencia de eventos cardiovasculares en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional descriptivo transversal en el momento inicial de un estudio prospectivo de cohortes con tres años de seguimiento.

Sujetos

Criterios de inclusión: individuos ≥ 60 años atendidos en 40 centros de AP del área metropolitana de Barcelona pertenecientes a la Dirección de Atención Primaria Costa de Ponent (Gerencia Territorial Metropolitana Sur del Institut Català de la Salut), con determinación de creatinina sérica realizada entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010.

Criterios de exclusión: individuos con trasplante renal o incluidos en programa de atención domiciliaria según registro en la historia clínica electrónica (eCAP).

Variables

Se extrajeron de eCAP variables sociodemográficas, antropométricas, diagnósticos codificados de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular) y de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial [HTA], diabetes mellitus [DM] y dislipemia).

Valoración de la función renal

La concentración de creatinina fue medida por un único laboratorio mediante el método de Jaffé cinético compensado y estandarizado respecto al método de referencia de IDMS¹³. La eFG se realizó mediante las dos ecuaciones, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI, sin corrección por raza, no disponible. En los individuos con más de una determinación de creatinina sérica se escogió la última de ellas.

Ecuación MDRD-4 IDMS:

$$eFG = 175 \times (creatinina/88,4)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$$

Ecuación CKD-EPI:

Para mujeres:

$$\text{Si creatinina} \leq 62 \mu\text{mol/l, } eFG = 144 \times ([creatinina/88,4/0,7]^{-0,329}) \times 0,993^{edad}$$

$$\text{Si creatinina} > 62 \mu\text{mol/l, } eFG = 144 \times ([creatinina/88,4/0,7]^{-1,209}) \times 0,993^{edad}$$

Para varones:

$$\text{Si creatinina} \leq 80 \mu\text{mol/l, } eFG = 141 \times ([creatinina/88,4/0,9]^{-0,411}) \times 0,993^{edad}$$

$$\text{Si creatinina} > 80 \mu\text{mol/l, } eFG = 141 \times ([creatinina/88,4/0,9]^{-1,209}) \times 0,993^{edad}$$

Los estadios de eFG se clasificaron según los criterios revisados de la fundación Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)¹⁴.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron con la mediana y rango intercuartil (Cuartil 1-Cuartil 3 [C1-C3]). La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante gráficos de normalidad (histograma, box-plot y QQplot). Las variables cualitativas se expresaron con la frecuencia y el porcentaje. Para la comparación entre sexos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y la prueba de χ^2 para categóricas. Se evaluó la concordancia por subgrupos de edad y sexo, según estadios, entre los dos métodos de eFG mediante el índice kappa y el respectivo intervalo de confianza al 95 %. Se analizó la concordancia de manera cuantitativa entre métodos mediante el coeficiente de correlación intraclass. Una vez excluidos los individuos que presentaron valores superiores a 90 ml/min/1,73 m² según el método MDRD-4 IDMS, se realizó el gráfico de Bland-Altman para representar las diferencias entre los dos métodos de manera cuantitativa. Los límites de concordancia del gráfico se fijaron al 95 %. El paquete estadístico utilizado fue R versión 2.14.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Instituto de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol).

Tabla 1. Características de los individuos globalmente y por sexo

	Global (n = 97554)	Mujeres (n = 55921)	Hombres (n = 41633)	p valor
Edad, mediana [C1;C3]	70,0 [65,0; 77,0]	71,0 [65,0; 78,0]	70,0 [65,0; 76,0]	< 0,001
Grupos edad, n (%)				< 0,001
60-64 años	22413 (23,0 %)	12397 (22,2 %)	10016 (24,1 %)	
65-69 años	22699 (23,3 %)	12349 (22,1 %)	10350 (24,9 %)	
70-74 años	19197 (19,7 %)	10510 (18,8 %)	8687 (20,9 %)	
75-79 años	16453 (16,9 %)	9593 (17,2 %)	6860 (16,5 %)	
80-84 años	10229 (10,5 %)	6450 (11,5 %)	3779 (9,08 %)	
> 84 años	6563 (6,73 %)	4622 (8,27 %)	1941 (4,66 %)	
Hipertensión arterial, n (%)	58016 (59,5 %)	34301 (61,3 %)	23715 (57,0 %)	< 0,001
DM, n (%)	24651 (25,3 %)	12447 (22,3 %)	12204 (29,3 %)	< 0,001
Dislipemia, n (%)	80901 (82,9 %)	48116 (86,0 %)	32785 (78,7 %)	< 0,001
IMC \geq 30, n (%) ^a	27880 (40,2 %)	17538 (44,9 %)	10342 (34,0 %)	< 0,001
Cardiopatía isquémica, n (%)	5838 (5,98 %)	2031 (3,63 %)	3807 (9,14 %)	< 0,001
Accidente vascular cerebral, n (%)	5970 (6,12 %)	2925 (5,23 %)	3045 (7,31 %)	< 0,001
Arteriopatía periférica, n (%)	2488 (2,55 %)	724 (1,29 %)	1764 (4,24 %)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca, n (%)	4428 (4,54 %)	2680 (4,79 %)	1748 (4,20 %)	< 0,001
Fibrilación auricular, n (%)	6213 (6,37 %)	3331 (5,96 %)	2882 (6,92 %)	< 0,001

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal.

^a Variable excluida en posteriores análisis por pérdidas > 20 %

RESULTADOS

De los 189 148 individuos ≥ 60 años asignados a los centros de AP, fueron atendidos 175 867, que disminuyeron a 170 039 tras excluir los pacientes con trasplante renal y en programa de atención domiciliaria. En 97 554 individuos se disponía de la determinación de creatinina sérica realizada entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010 y se incluyeron en el estudio.

Las características de todos los individuos incluidos en el estudio se describen en la tabla 1 agrupadas por sexos. La mediana de edad de la población fue de 70 años (C1: 65,0; C3: 77,0). Las mujeres, un 57,3 % del total de individuos, presentaron mayor edad y mayor prevalencia de HTA, dislipemia, obesidad e insuficiencia cardíaca ($p < 0,001$); los varones presentaron una mayor prevalencia de DM, cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, arteriopatía periférica y fibrilación auricular ($p < 0,001$).

En la tabla 2 se muestran los resultados de la creatinina y la eFG según las dos ecuaciones, MDRD-4 IDMS y CKD-EPI, de todos los individuos, agrupados por sexo y subgrupos de edad (≤ 70 años y > 70 años). La mediana de creatinina fue significativamente inferior en las mujeres respecto a los varones: 65 y 83 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente ($p < 0,001$). La mediana global de la eFG fue más alta cuando se utilizó la ecuación CKD-EPI que con MDRD-4 IDMS: 81,8 y 78,7 ml/min/1,73 m^2 , respectivamente. La misma tendencia se observó de forma global por sexos y en los individuos de edad igual o inferior a 70 años, pero no en los varones mayores de 70 años. Al comparar mujeres respecto a varones, cuando se utilizó la ecuación MDRD-4 IDMS, la mediana de eFG fue menor en mujeres, 77,9 y 79,7, respectivamente ($p < 0,001$), sin diferencias significativas con la ecuación CKD-EPI ($p = 0,311$).

Por el contrario, al comparar la mediana de eFG por CKD-EPI por sexo estratificando por subgrupos de edad (≤ 70 años

Tabla 2. Características de filtrado glomerular según metodología de estimación por sexo, edad y globalmente

	Global (n = 97 554)	Mujeres (n = 55 921)	Varones (n = 41 633)	p valor
Creatinina, mediana [C1; C3]	73,0 [62,0; 86,0]	65,0 [57,0; 75,0]	83 [73,0; 95,0]	< 0,001
eFG-MDRD, mediana [C1; C3]	78,7 [66,7; 91,0]	77,9 [65,7; 90,2]	79,7 [68,1; 91,8]	< 0,001
eFG-MDRD cat., n (%)				< 0,001
≥ 90	25 888 (26,5 %)	14 218 (25,4 %)	11 670 (28,0 %)	
≥ 60 y < 90	57 004 (58,4 %)	32 466 (58,1 %)	24 538 (58,9 %)	
≥ 45 y < 60	10 720 (11,0 %)	6653 (11,9 %)	4067 (9,77 %)	
≥ 30 y < 45	3270 (3,35 %)	2166 (3,87 %)	1104 (2,65 %)	
≥ 15 y < 30	600 (0,62 %)	385 (0,69 %)	215 (0,52 %)	
< 15	72 (0,07 %)	33 (0,06 %)	39 (0,09 %)	
eFG-CKD-EPI, mediana [C1; C3]	81,8 [68,5; 90,5]	81,7 [68,0; 90,8]	81,9 [69,2; 90,0]	0,311
eFG-CKD-EPI cat., n (%)				< 0,001
≥ 90	25 849 (26,5 %)	15 376 (27,5 %)	10 473 (25,2 %)	
≥ 60 y < 90	57 886 (59,3 %)	32 148 (57,5 %)	25 738 (61,8 %)	
≥ 45 y < 60	9591 (9,83 %)	5701 (10,2 %)	3890 (9,34 %)	
≥ 30 y < 45	3430 (3,52 %)	2212 (3,96 %)	1218 (2,93 %)	
≥ 15 y < 30	707 (0,72 %)	439 (0,79 %)	268 (0,64 %)	
< 15	91 (0,09 %)	45 (0,08 %)	46 (0,11 %)	
> 70 años, n (%)	n = 47 578	n = 28 636	n = 18 942	
MDRD, mediana [C1; C3]	73,1 [60,6; 86,0]	72,0 [59,3; 85,0]	74,7 [62,5; 87,2]	< 0,001
CKD-EPI, mediana [C1; C3]	74,0 [60,5; 84,5]	73,5 [59,7; 84,7]	74,7 [61,7; 84,4]	< 0,001
eFG-MDRD < 60	11 408 (24,0 %)	7490 (26,2 %)	3918 (20,7 %)	< 0,001
eFG-CKD-EPI < 60	11 488 (24,1 %)	7267 (25,4 %)	4221 (22,3 %)	< 0,001
≤ 70 años, n (%)	n = 49 976	n = 27 285	n = 22 691	
MDRD, mediana [C1; C3]	83,1 [72,6; 94,4]	82,8 [72,6; 94,2]	83,2 [72,8; 94,4]	0,040
CKD-EPI, mediana [C1; C3]	88,6 [77,2; 94,1]	89,4 [78,3; 94,7]	87,4 [76,0; 93,2]	< 0,001
eFG-MDRD < 60	3254 (6,51 %)	1747 (6,40 %)	1507 (6,64 %)	0,290
eFG-CKD-EPI < 60	2331 (4,66 %)	1130 (4,14 %)	1201 (5,29 %)	< 0,001

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eFG: estimación del filtrado glomerular; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

Tabla 3. Clasificación de la muestra analizada, tomando como referencia el método MDRD4-IDMS, entre las distintas categorías de estimación del filtrado glomerular según CKD-EPI. Clasificación basada en la guía KDIGO revisada. Los resultados se muestran por subgrupos de sexo y edad

Clasificados ^a	CCI ^b	Igual clasificados	Kappa	≥ 90 (1)	60-89 (2)	45-59 (3a)	30-44 (3b)	15-29 (4)	< 15 (5)
Global	0,914	83 549 (85,6 %)	0,75 (0,74; 0,75)						
Igual				20 135 (77,8 %)	50 764 (89,1 %)	8964 (83,6 %)	3038 (92,9 %)	576 (96,0 %)	72 (100 %)
Superior				--	5714 (10,0 %)	1369 (12,8 %)	101 (3,09 %)	5 (0,83 %)	0
Inferior				5753 (22,2 %)	526 (0,92 %)	387 (3,61 %)	131 (4,01 %)	19 (3,17 %)	--
Varones > 70	0,913	15 761 (83,2 %)	0,69 (0,68; 0,70)						
Igual				1339 (34,2 %)	10 785 (97,1 %)	2598 (92,3 %)	858 (93,7 %)	159 (95,8 %)	22 (100 %)
Superior				--	0	24 (0,85 %)	0	0	0
Inferior				2573 (65,8 %)	327 (2,94 %)	192 (6,82 %)	58 (6,33 %)	7 (4,22 %)	--
Varones ≤ 70	0,896	20 423 (90,0 %)	0,81 (0,81; 0,82)						
Igual				7476 (96,4 %)	11 768 (87,7 %)	947 (75,6 %)	167 (88,8 %)	48 (98,0 %)	17 (100 %)
Superior				--	1658 (12,3 %)	306 (24,4 %)	18 (9,57 %)	1 (2,0 %)	0
Inferior				282 (3,63 %)	0	0	3 (1,60 %)	0	--
Mujeres > 70	0,923	24 808 (86,6 %)	0,77 (0,76; 0,78)						
Igual				2253 (43,7 %)	15 796 (98,8 %)	4542 (88,0 %)	1851 (94,8 %)	339 (96,6 %)	27 (100 %)
Superior				--	0	422 (8,18 %)	32 (1,64 %)	0	0
Inferior				2898 (56,3 %)	199 (1,24 %)	195 (3,78 %)	70 (3,58 %)	12 (3,42 %)	--
Mujeres ≤ 70	0,867	22 557 (82,7 %)	0,68 (0,68; 0,69)						
Igual				9067 (100 %)	12 415 (75,4 %)	877 (58,7 %)	162 (76,1 %)	30 (88,2 %)	6 (100 %)
Superior				--	4056 (24,6 %)	617 (41,3 %)	51 (23,9 %)	4 (11,8 %)	0
Inferior				0	0	0	0	0	--

^a Superior (inferior): valores superiores (inferiores) en la estimación.

^b Coeficiente correlación intraclase entre CKD-EPI y MDRD-4 IDMS.

y > 70 años), sí existían diferencias significativas, con valores superiores para las mujeres más jóvenes ($p < 0,001$) y para los varones de mayor edad ($p < 0,001$).

La prevalencia global de eFG < 60 disminuyó del 15 % al aplicar la ecuación MDRD-4 IDMS al 14,2 % con CKD-EPI. El descenso se produjo básicamente a expensas de las mujeres, donde pasó del 16,5 % al 15 %, sin apenas variación en los varones (del 13,1% al 13 %, res-

pectivamente). En los individuos mayores de 70 años, la prevalencia global de eFG < 60 fue similar con ambas ecuaciones, pero se detectó una tendencia contraria según el sexo: con CKD-EPI disminuyó en las mujeres del 26,2 % al 25,4 %, y aumentó en los varones del 20,7 % al 22,3 %. En la distribución por estadios se observó una disminución en el estadio 3a del 11 % al 9,8 % con CKD-EPI, especialmente en mujeres, y un discreto aumento en los estadios más graves.

Al comparar la clasificación de los individuos según el estadio de eFG, tomando como referencia MDRD-4 IDMS, el porcentaje global de concordancia fue del 85,6 % con un índice kappa de 0,75 (0,74; 0,75) (tabla 3). El porcentaje de coincidencia fue mayor en los estadios 4 y 5 y menor en los estadios 1 y 3a. Al estratificar por sexo y edad, la mayor concordancia se observó en el subgrupo de varones de edad igual o inferior a 70 años, con un índice kappa de 0,81 (0,81; 0,82), y la menor en el subgrupo de mujeres con el mismo intervalo de edad, que presentaba un índice kappa de 0,68 (0,68; 0,69). En todos los subgrupos la concordancia era más baja en el estadio 3a que en 3b, 4 y 5; la baja coincidencia en el estadio 1 se observó solo en varones y mujeres mayores de 70 años.

En el estadio 3a, la mayor discrepancia se localizó en el subgrupo de edad igual o inferior a 70 años, donde un 41,3 % de las mujeres y un 24,4 % de los varones fueron reclasificados al estadio 2.

Al estudiar las características de los individuos reclasificados a no enfermedad (estadio 3a por MDRD-4 IDMS y estadio 2 por CKD-EPI), se observó un mayor porcentaje de mujeres, más jóvenes y menor incidencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular (tabla 4) con diferencias estadísticamente significativas. Lo mismo se observó en el grupo de individuos que pasaron del estadio 3b por MDRD-4 IDMS al estadio 3a por CKD-EPI, pero con diferencias estadística-

mente significativas solo para edad, sexo, HTA e insuficiencia cardíaca (tabla 5).

La figura 1 muestra la concordancia entre métodos mediante gráfico de dispersión y el gráfico Bland-Altman estratificado por sexo para individuos con una edad inferior o igual a 70 años y valores de eFG MDRD-4 IDMS inferiores a 90 ml/min/1,73 m². En el gráfico de dispersión se puede observar que tanto varones como mujeres presentaron valores globalmente superiores en CKD-EPI. Los valores observados fueron claramente superiores a los esperados en caso de igualdad de valores entre ecuaciones. Las mujeres presentaron valores ligeramente superiores con respecto a los varones. En el gráfico de Bland-Altman se observó que la media de las diferencias globales entre ecuaciones fue de 4,5 unidades superior en la estimación CKD-EPI con límites de acuerdo al 95 % que oscilaban de 8,3 a 0,63 ml/min/1,73 m² (superior en CKD-EPI). Se observó cómo a medida que aumentaba la eFG las diferencias entre ecuaciones aumentaban a favor del método CKD-EPI. En la figura 2 se muestran los mismos análisis para individuos de más de 70 años, igualmente estratificados por sexo. En el gráfico de dispersión entre ecuaciones se observó cómo los dos tipos de estimación presentaron valores parecidos tanto para varones como para mujeres, ya que los valores observados y esperados fueron muy similares. Las mujeres presentaron

Tabla 4. Características de los individuos según estadio CKD-EPI, para individuos en estadio 45-59 (3a) para MDRD-4 IDMS

	CKD-EPI			p valor
	60-89 (2) (n = 1369)	45-59 (3a) (n = 8964)	30-44 (3b) (n = 387)	
Edad, mediana [C1;C3]	67,0 [64,0;72,0]	77,0 [72,0;82,0]	86,0 [82,0;89,0]	< 0,001
Hombres, n (%)	330 (24,1 %)	3545 (39,5 %)	192 (49,6 %)	< 0,001
Grupos edad, n (%)				< 0,001
60-64 años	404 (29,5 %)	486 (5,42 %)	0 (0,00 %)	
65-69 años	440 (32,1 %)	1019 (11,4 %)	0 (0,00 %)	
70-74 años	309 (22,6 %)	1620 (18,1 %)	7 (1,81 %)	
75-79 años	183 (13,4 %)	2371 (26,5 %)	32 (8,27 %)	
80-84 años	33 (2,41 %)	1956 (21,8 %)	128 (33,1 %)	
> 84 años	0 (0,00 %)	1512 (16,9 %)	220 (56,8 %)	
HTA, n (%)	868 (63,4 %)	7156 (79,8 %)	329 (85,0 %)	< 0,001
DM, n (%)	323 (23,6 %)	2634 (29,4 %)	124 (32,0 %)	< 0,001
Dislipemia, n (%)	1211 (88,5 %)	7356 (82,1 %)	287 (74,2 %)	< 0,001
IMC ≥ 30, n (%)	451 (46,2 %)	2720 (42,1 %)	76 (29,3 %)	< 0,001
Cardiopatía isquémica, n (%)	76 (5,55 %)	866 (9,66 %)	58 (14,99 %)	< 0,001
Accidente vascular cerebral, n (%)	72 (5,26 %)	838 (9,35 %)	50 (12,92 %)	< 0,001
Arteriopatía periférica, n (%)	35 (2,56 %)	347 (3,87 %)	25 (6,46 %)	0,001
Insuficiencia cardíaca, n (%)	65 (4,75 %)	841 (9,38 %)	57 (14,7 %)	< 0,001
Fibrilación auricular, n (%)	80 (5,84 %)	1049 (11,7 %)	65 (16,8 %)	< 0,001

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 5. Características de los individuos según estadio CKD-EPI, para individuos en estadio 30-44 (3b) para MDRD-4 IDMS.

	CKD-EPI			p valor
	45-59 (3a) (n = 101)	30-44 (3b) (n = 3038)	15-29 (4) (n =131)	
Edad, mediana [C1;C3]	67,0 [63,0;72,0]	80,0 [75,0;85,0]	84,0 [80,0;88,0]	< 0,001
Hombres, n (%)	18 (17,8 %)	1025 (33,7 %)	61 (46,6 %)	< 0,001
Grupos edad, n (%)				< 0,001
60-64 años	33 (32,7 %)	93 (3,06 %)	0 (0,00 %)	
65-69 años	30 (29,7 %)	180 (5,92 %)	0 (0,00 %)	
70-74 años	25 (24,8 %)	395 (13,0 %)	8 (6,11 %)	
75-79 años	13 (12,9 %)	709 (23,3 %)	19 (14,5 %)	
80-84 años	0 (0,00 %)	812 (26,7 %)	40 (30,5 %)	
>84 años	0 (0,00 %)	849 (27,9 %)	64 (48,9 %)	
HTA, n (%)	70 (69,3 %)	2627 (86,5 %)	109 (83,2 %)	< 0,001
DM, n (%)	29 (28,7 %)	1072 (35,3 %)	40 (30,5 %)	0,223
Dislipemia, n (%)	91 (90,1 %)	2475 (81,5 %)	98 (74,8 %)	0,012
IMC ≥ 30 , n (%)	32 (43,8 %)	940 (43,6 %)	30 (37,0 %)	0,499
Cardiopatía isquémica, n (%)	9 (8,91 %)	344 (11,32 %)	16 (12,21 %)	0,71
Accidente vascular cerebral , n (%)	6 (5,94 %)	362 (11,92 %)	16 (12,21 %)	0,18
Arteriopatía periférica, n (%)	2 (1,98 %)	171 (5,63 %)	11 (8,40 %)	0,11
Insuficiencia cardíaca, n (%)	8 (7,92 %)	484 (15,9 %)	31 (23,7 %)	0,005
Fibrilación auricular, n (%)	7 (6,93 %)	455 (15,0 %)	16 (12,2 %)	0,058

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

valores ligeramente superiores a los varones en lo que respecta a la ecuación CKD-EPI. En lo que se refiere al gráfico Bland-Altman, la media de las diferencias entre ecuaciones para la totalidad de individuos fue de 0, indicando nula variabilidad sistemática en promedio. Los límites de concordancia se observaron entre 4,3 y -4,3 ml/min/1,73 m². En este gráfico se observó, además, cómo la variabilidad entre ecuaciones crecía a medida que aumentaba la eFG.

DISCUSIÓN

En nuestra población de individuos de 60 años o más atendidos en AP, el cálculo de eFG mediante CKD-EPI disminuyó la prevalencia global de eFG < 60 un 5,3 % en términos relativos (del 15 % al 14,2 %). El descenso mayor se produjo en mujeres de edad igual o inferior a 70 años (reducción del 35 %) y el menor en mujeres > 70 años (3 %); la prevalencia aumentó en un 7,7 % en varones > 70 años. La disminución de la prevalencia obtenida con CKD-EPI se concentró en el estadio 3a, con un discreto aumento en el resto. Se reclasificó a no enfermedad (eFG > 60) un 1,4 % de individuos, todos ellos desde el estadio 3a, lo que representa un 12,8 % de los individuos en ese estadio. La reclasificación tuvo especial impacto en individuos menores de 70 años (33,6 % de los individuos en estadio 3a frente al 5,6 % en mayores de 70 años), y más en mujeres (41,3 %

que en varones (24,4 %). Los individuos reclasificados presentaron menor prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular.

En la tabla 6 se muestran las prevalencias estimadas de eFG < 60 según MDRD y CKD-EPI en diferentes estudios. En todos ellos se observa una reducción de la prevalencia global con CKD-EPI que varía del 2 % al 28 % en función de las características de la población^{8,10,15-21}. La disminución es mayor en las poblaciones de estudio con prevalencias de eFG < 60 más bajas, habitualmente más jóvenes, lo que podría estar en relación con el menor riesgo basal de la población y ser concordante con lo observado en las dos poblaciones, general y de alto riesgo, en el metaanálisis del CKDPC (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium)¹⁵.

Las mujeres presentan una mayor reducción que los varones y, en ambos sexos, la diferencia entre las dos fórmulas disminuye con la edad, observándose incluso un aumento de la prevalencia de eFG < 60 con CKD-EPI en los varones a partir de los 65 o 70 años, según los estudios.

La disminución encontrada en la prevalencia de eFG < 60 con CKD-EPI, al igual que en otros estudios, se concentró en el estadio más moderado, el estadio 3. Los porcentajes de reclasificación con CKD-EPI de estadio 3 a eFG ≥ 60 varían en los distintos estudios del 7,5 % al 43,5 %.

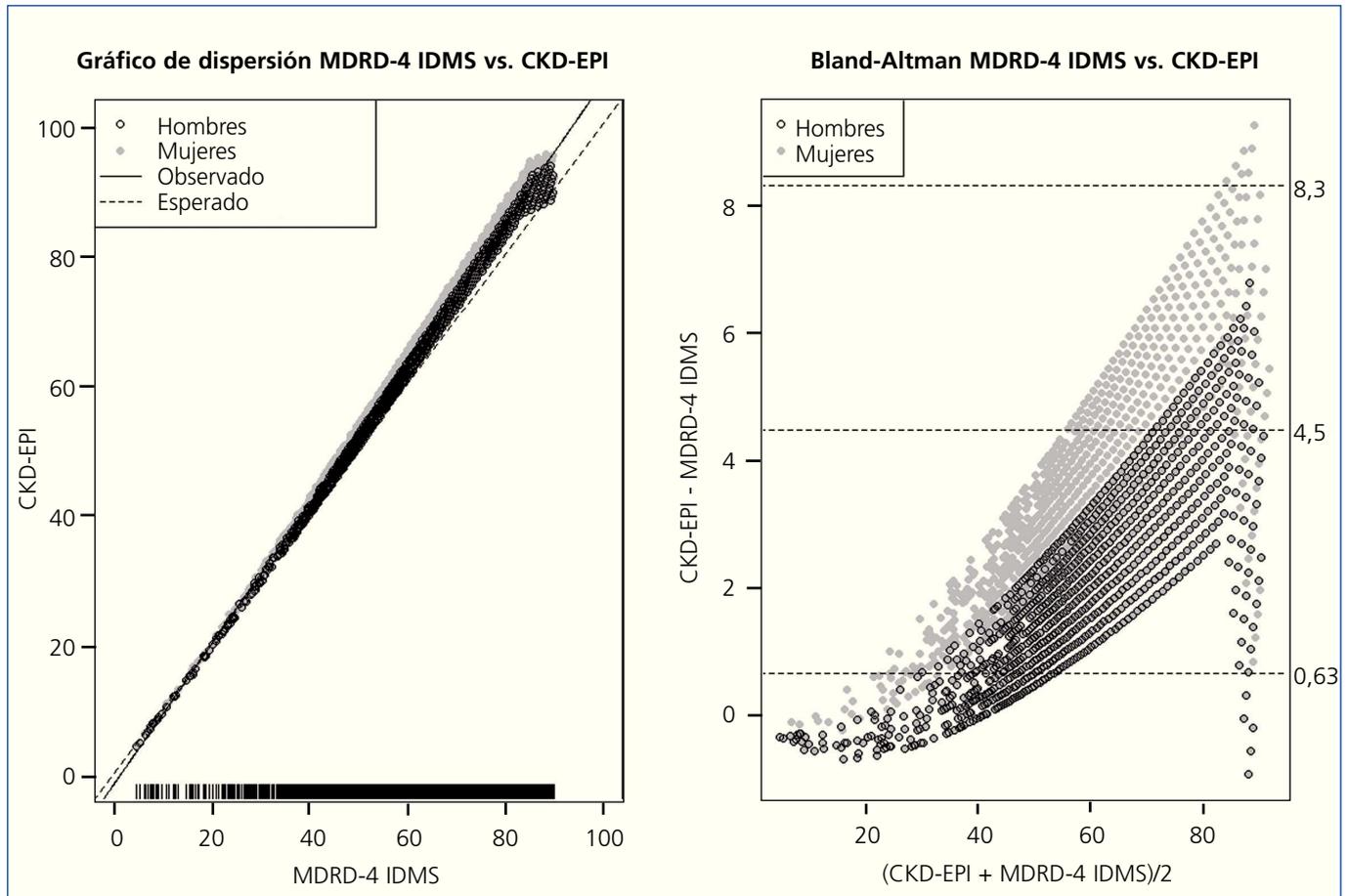


Figura 1. Relación entre la estimación del filtrado glomerular con MDRD-4 IDMS y CKD-EPI según sexo para individuos con valores de MDRD-4 IDMS < 90 y edad ≤ 70 años.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; IDMS: espectrometría de masas con dilución isotópica; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

En general, los estudios con mayor reducción de la prevalencia con CKD-EPI presentan también mayor reclasificación. En el estudio 3 Ciudades¹⁶, en mayores de 65 años y con factores de riesgo similares a nuestra población, la reducción en la prevalencia total de eFG < 60 y la reclasificación a eFG ≥ 60 fueron similares a las detectadas en nuestro estudio.

En los estudios que analizan las características de los individuos reclasificados^{8,10,17-19}, estos eran más jóvenes y con mayor proporción de mujeres. En el AKDN (Alberta Kidney Disease Network) presentaron también menor comorbilidad, como HTA o DM.

En el trabajo de O'Callaghan¹⁷ en menores de 75 años, varones y mujeres, hubo un cambio neto a mayor eFG y, por tanto, menor estadio; por el contrario, en mayores de 80 años el cambio fue a menor eFG y peor estadio. Carter et al.¹⁸ describen una menor diferencia en la estimación de eFG entre MDRD-4 IDMS y CKD-EPI a edades de 70-79 años, y entre los muy mayores CKD-EPI obtenía mayores estimaciones que MDRD-4 IDMS.

La reducción en la prevalencia detectada en nuestro estudio, si bien algo menor, es concordante con los estudios con similar metodología, en los mismos grupos de edad y con estandarización de creatinina, así como el porcentaje de reclasificación en estadio 3.

En los estudios realizados en nuestro país, Montañés et al.²² comparan el uso de ambas fórmulas en individuos de 18-97 años atendidos en una clínica nefrourológica y encuentran también mayor concordancia entre ambas fórmulas en varones, y en mayores de 70 años. El porcentaje de reclasificación del estadio 3a a no enfermedad fue del 17 % global y del 34,1 % en menores de 70 años. Asimismo, un 9,8 % de los casos catalogados como estadio 3b pasaron a 3a (18,9 % en < 70 años, 24,7 % en mujeres), muy superior al 3,1 % global en nuestro estudio, lo que podría deberse a las diferencias de la población con patología nefrourológica (más joven y con mayor proporción de varones).

Esteve Poblador et al.²⁰, con una población de edad media de $73,5 \pm 8,3$ años, y Elorza-Ricart et al.²¹, en el grupo de

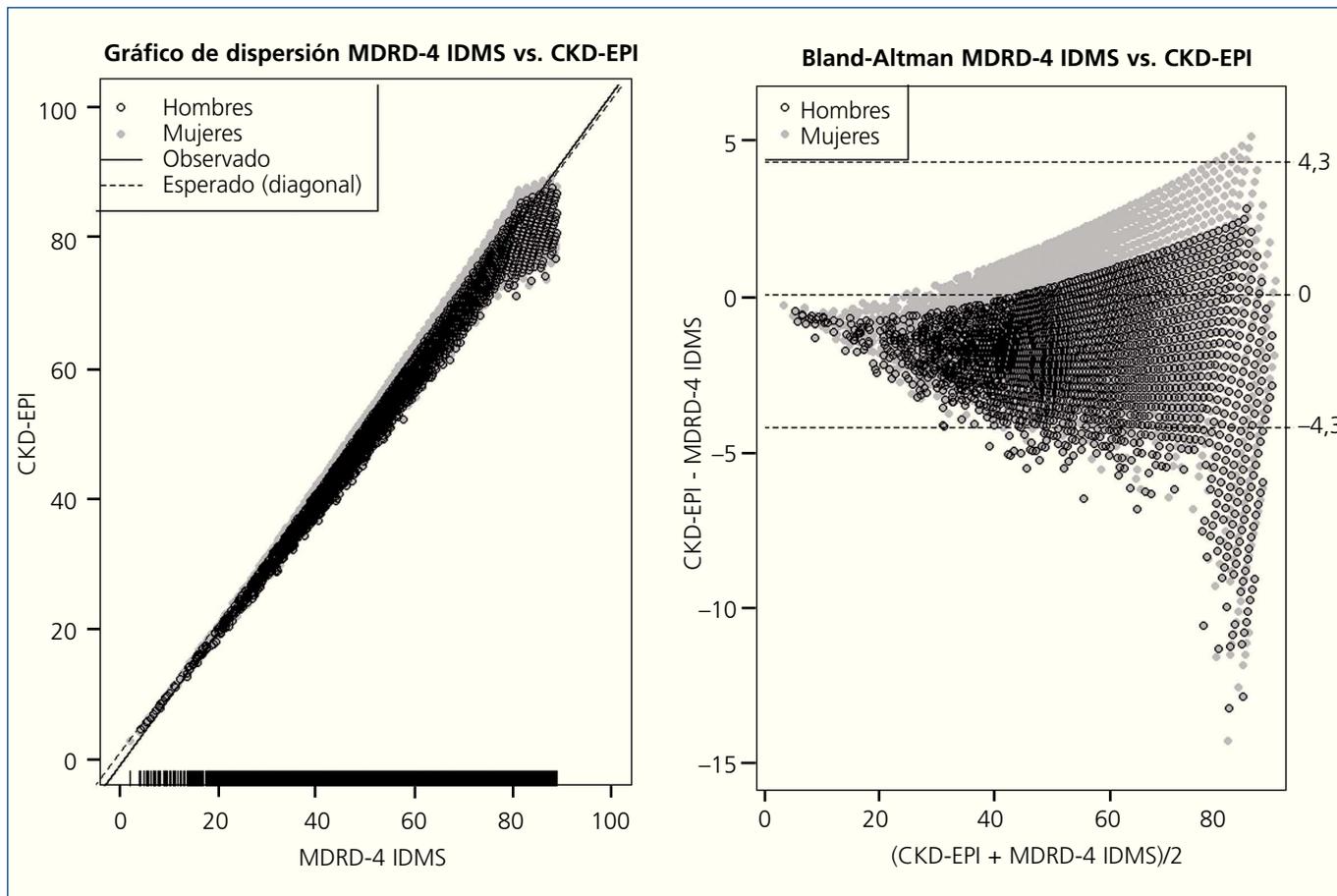


Figura 2. Relación entre la estimación del filtrado glomerular con MDRD-4 IDMS y CKD-EPI según sexo para individuos con valores de MDRD-4 IDMS < 90 y edad > 70 años.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; IDMS: espectrometría de masas con dilución isotópica; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

≥ 70 años, encontraron una incidencia global de eFG < 60 similar con ambas ecuaciones. En este último estudio, el porcentaje global de reclasificación del estadio 3a a eFG ≥ 60 del 21 % se redujo al 5,7 % en los mayores de 70 años.

Nuestros resultados coinciden con las revisiones realizadas por Stevens et al. y Earley et al.^{11,23} en que las diferencias entre ambas ecuaciones para la eFG son menos importantes en individuos de edad avanzada que en la población más joven, y que las diferencias son mayores a medida que aumentan los valores de la eFG (figuras 1 y 2).

La eFG es importante para la detección de la ERC, evaluar la gravedad y la tasa de progresión e iniciar un manejo adecuado. La ecuación MDRD-4 IDMS fue desarrollada en individuos con ERC y disminución del filtrado glomerular, y sus mayores limitaciones son la imprecisión y la infraestimación sistemática a niveles elevados; para evitar estos inconvenientes se buscó una nueva ecuación tan fiable como la MDRD-4 IDMS a valores < 60 ml/min/1,73 m² y más fiable a valores elevados y con resultados consistentes en distintos subgrupos de edad, sexo y raza. La ecuación CKD-EPI mejora la eFG especialmente a niveles

superiores de 60 ml/min/1,73 m², pero persisten las limitaciones en la precisión. Tal como concluyen sus autores⁸, la ecuación CKD-EPI no supera las limitaciones de la creatinina sérica como marcador de filtración endógena, lo que sugiere que edad, raza y sexo no recogen toda la variabilidad de los determinantes no relacionados con la eFG de la creatinina; el menor sesgo de la ecuación CKD-EPI respecto a MDRD-4 IDMS disminuiría los diagnósticos falsos positivos de ERC, pero ello no ocurriría en todos los subgrupos, entre ellos los mayores de 70 años.

La disminución de la eFG es un factor de riesgo establecido de enfermedad cardiovascular, muerte y enfermedad renal terminal, y es importante determinar qué fórmula discrimina mejor este riesgo. En los estudios ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) y AusDiab^{9,10}, la ecuación CKD-EPI se asoció a una mejor clasificación pronóstica respecto a MDRD-4 IDMS en individuos de mediana edad respecto a mortalidad global, episodios cardiovasculares y enfermedad renal terminal. En el metaanálisis del CKDPC¹⁵, la mejora en la reclasificación fue positiva en la mayoría de los subgrupos definidos por edad (< 65 y ≥ 65 años), sexo, raza/etnia (blancos, asiáticos y negros) y presencia o ausencia de DM y HTA. Los resultados en las

Tabla 6. Prevalencia de la estimación del filtrado glomerular < 60 en diferentes estudios

Estudio			eFG < 60			Reclasificación de estadio 3 a 2	
			MDRD	CKD-EPI	Variación		
NHANES ⁸ (> 20 a. población general)	n = 15 563 53 % mujeres Edad 47 ± 19	Global	8,2 %	6,7 %	-18 %	43,5 %	
		Mujeres	10,2 %	8,1 %	-21 %		
		Varones	6,2 %	5,4 %	-13 %		
		60-69 años	15,6 %	10,8 %	-31 %		
		≥ 70 años	37,4 %	37,8 %	+0,01 %		
AusDiab ¹⁰ (> 25 a. población general)	n = 11 182 55,2 % mujeres Edad 51,5 ± 14,5	Global	7,8 %	5,8 %	-26 %	25 %	
		Mujeres	9,5 %	6,6 %	-31 %		
		Varones	5,9 %	5,0 %	-15 %		
Metaanálisis CKDPC ¹⁵ (> 18 a.)	n = 940 366 57 % mujeres Edad 43	Población general	8,7 %	6,3 %	-28 %	34,7 %	
		Alto riesgo	17,7 %	14,6 %	-18 %		26,3 %
3 Ciudades ¹⁶ (> 65 a. población general)	n = 8705 60,5 % mujeres Edad 74,3 ± 5,5	Global	13,7 %	12,9 %	-6 %	9,8 %	
		Mujeres	14,7 %	13,0 %	-12 %		
		Varones	12,1 %	12,7 %	+5 %		
O'Callaghan et al. ¹⁷ (> 18 a. atendidos en Atención Primaria)	n = 175 671	Global	15,7 %	14,5 %	-8 %	11,1 %	
		Mujeres 60-69 años	15,9 %	10,8 %	-32 %		
		Varones 60-69 años	10,6 %	8,6 %	-19 %		
		Mujeres > 70 años	41,3 %	41,2 %	-0,002 %		
		Varones > 70 años	33,3 %	35,5 %	+7 %		
Carter et al. ¹⁸ (> 18 a. atendidos en Atención Primaria)	n = 174 448 54,7 % mujeres Edad mediana 62 (49-74)	Global	19 %	17,2 %	-10 %		
		< 70 años	7,7 %	4,8 %	-38 %		
		≥ 70 años	41,1 %	41 %	-0,003 %		
AKDN ^{a19} (> 18 a., registro provincial laboratorio)	n = 1 010 988	Global	9,2 %	7,3 %	-21 %	30,8 %	
Esteve Poblador et al. ²⁰ (determinación creatinina en hospital)	n = 20 000 51 % mujeres Edad 73,5 ± 8,3	Global	33,1 %	32,3 %	-2 %	7,5 %	
		Mujeres	33,8 %	32,6 %	-4 %		
		Varones	32,1 %	32 %	-0,3 %		
Elorza-Ricart et al. ²¹ (20-99 a., atendidos en Atención Primaria)	n = 447 140 58,7 % mujeres Edad 56,6 ± 48,8	Global	14,1 %	12,3 %	-13 %	21 %	
		< 70 años	5,3 %	2,8 %	-47 %		52,8 %
		≥ 70 años	35 %	35 %	0 %		5,7 %

^a No incluye eFG < 15.

AKDN: Alberta Kidney Disease Network; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CKDPC: Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; eFG: estimación del filtrado glomerular; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

cohortes con ERC y de alto riesgo presentaban alta consistencia con las de población general, por lo que concluye que CKD-EPI clasifica menos individuos con ERC y categoriza de forma más fiable el riesgo de mortalidad y de ERC terminal que la ecuación MDRD en un amplio rango de poblaciones.

La ecuación CKD-EPI fue desarrollada y validada en una población con un bajo porcentaje de mayores de 70 años y

sus resultados en este subgrupo son escasos y controvertidos. En el estudio 3C¹⁶, en mayores de 65 años, la estimación del exceso de riesgo asociado a la disminución de la eFG fue similar con las ecuaciones MDRD-4 IDMS y CKD-EPI. Por el contrario, en el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)²⁴, la ecuación CKD-EPI mejoró la clasificación de riesgo de los individuos, especialmente en los mayores de 65 años.

Como puntos fuertes del estudio, destacamos la determinación de creatinina realizada en un único laboratorio según método estandarizado, con una población bien definida y el gran número de individuos incluidos mayores de 60 años. Por otra parte, al tratarse de un estudio realizado en AP según la práctica clínica habitual, permite evaluar el impacto real del uso de una u otra fórmula para la eFG.

En nuestro estudio no se ha realizado la medida de la eFG por un método de referencia; esto podría considerarse como una limitación, aunque el objetivo fundamental del estudio no fue evaluar la exactitud de la eFG, sino estudiar las diferencias entre ambas ecuaciones. Otra limitación del estudio es que el diagnóstico de eFG < 60 se ha realizado mediante una sola determinación de creatinina, aunque es habitual en los estudios epidemiológicos; y en último lugar no se ha tenido en cuenta la variable raza, si bien la caucásica es predominante en nuestro medio y especialmente en este grupo de edad.

Si bien actualmente no existe una fórmula óptima para la eFG, la mayoría de los estudios apuntan que CKD-EPI podría ser más útil por la reducción de falsos positivos en el diagnóstico de ERC y la mejor capacidad pronóstica del riesgo de mortalidad y de enfermedad renal terminal; su uso en AP evitaría clasificar como «enfermos» a individuos sanos y la prescripción de fármacos para la reducción del supuesto aumento de riesgo cardiovascular, y permitiría mayor adecuación del manejo al riesgo prospectivo en los individuos con ERC. Sin embargo, en nuestro estudio también se pone de manifiesto que no existen grandes diferencias entre las dos ecuaciones en individuos mayores de 70 años; el seguimiento de nuestra cohorte de individuos podría aportar nuevos datos en el futuro.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto Carlos III/Fondo de Investigación Sanitaria (PI11/02220).

Agradecimientos especiales al IDIAP Jordi Gol, por la gestión del proyecto, y a Lola Valero, del Gabinete Técnico de la DAP Costa de Ponent, por la extracción de datos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- The Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general and high risk population cohorts. *Lancet* 2010;375:2073-81.
- van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79(12):1341-52.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
- Stevens LA, Coresh J, Deysher AE, Feldman HI, Lash JP, Nelson R, et al. Evaluation of the MDRD Study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(10):2749-57.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
- Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):648-59.
- White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKDEPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: The AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):660-70.
- 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. *Am J Kidney Dis* 2010;56:486-95.
- Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):622-7.
- Welch MJ, Cohen A, Hertz HS, Ng KJ, Schaffer R, Van Der Lijn P, et al. Determination of serum creatinine by isotope dilution mass spectrometry as a candidate definitive method. *Anal Chem* 1986;58:1681-5.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17-28.
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al.; for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular

- filtration rate. *JAMA* 2012;307(18):1941-51.
16. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly-the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3286-95.
 17. 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(2):e000308.
 18. Carter JL, Stevens PE, Irving JE, Lamb EJ. Estimating glomerular filtration rate: comparison of the CKD-EPI and MDRD equations in a large UK cohort with particular emphasis on the effect of age. *QJM* 2011;104(10):839-47.
 19. Matsushita K, Tonelli M, Lloyd A, Levey AS, Coresh J, Hemmelgarn BR, Alberta Kidney Disease Network. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR. *Am J Kidney Dis* 2012;60(2):241-9.
 20. Esteve Poblador S, Gorritz Pintado S, Ortuño Alonso M. Comparación de dos ecuaciones para estimar el filtrado glomerular. *Rev Clin Esp* 2012;212(2):75-80.
 21. Elorza-Ricart JM, Tovillas-Morán FJ, Oliveras-Puig A, Galcerán JM, Fina F, Dalfó-Baqué A. Estudio transversal comparativo de las fórmulas CKD-EPI y MDRD-4 a partir de la historia clínica informatizada de Atención Primaria de Barcelona. *Hipertens Riesgo Vasc* 2012;29(4):118-29.
 22. Montañés R, Bover J, Oliver A, Ballarín JA, Gràcia S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* 2010;30(2):185-94.
 23. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156(11):785-95.
 24. Shafi T, Matsushita K, Selvin E, Sang Y, Astor BC, Inker LA, et al. Comparing the association of GFR estimated by the CKD-EPI and MDRD study equations and mortality: the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *BMC Nephrology* 2012;13:42.