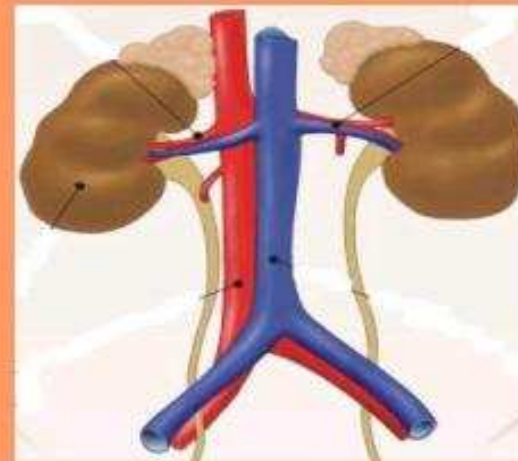




*Documento multidisciplinario
para la detección precoz
de Enfermedad
Renal Crónica*



INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) ha sido reconocida recientemente como un problema de Salud Pública, estimándose que para el año 2010, más de 2 millones de personas en el mundo necesitarán diálisis o transplante a causa de la enfermedad renal (1,2).

Argentina ha tenido un crecimiento sostenido de la prevalencia de pacientes en tratamiento sustitutivo renal, entre el 6 y 8 % durante muchos años. En los últimos 4 años este crecimiento parece haberse atenuado siendo de alrededor del 3%, con una prevalencia de 632 pacientes pmh (por millón de habitantes), y con una incidencia nacional de 128 pacientes pmh (3). Estos datos han sido validados por la información proveniente del excelente Registro Argentino de Diálisis Crónica, trabajo realizado en conjunto entre el INCUCAI y la Sociedad Argentina de Nefrología y recientemente publicado (4). La ERC se define acorde a lo sugerido por la National Kidney Foundation (NKF) (5) como:

- 1) Daño renal por un período \geq a 3 meses, definido por anormalidades estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución del índice de filtración glomerular (IFG). Este daño puede manifestarse ya sea por: anormalidades patológicas o marcadores de daño renal, incluyendo anormalidades en la composición de sangre u orina o en los estudios de imágenes.
Este criterio se fundamenta en que los pacientes con daño renal, sin caída aún del IFG, pueden estar expuestos en un futuro no solo a la pérdida de la función renal sino también y de manera muy frecuente al desarrollo de enfermedad cardiovascular (CV).
- 2) IFG $<$ a 60 ml/min/1.73 m² SC presente por \geq 3 meses, con o sin marcadores de daño renal.
Este criterio se fundamenta en que la reducción del IFG a este nivel o menores, representa la pérdida de la mitad o más del valor normal del adulto, el cual suele estar asociado con complicaciones.

FUNDAMENTOS

Los eventos CV son la principal causa de muerte en la ERC. Las tasas de eventos (expresadas por 100 personas/año y estandarizadas por edad), aumentan en relación directa con la caída del IFG a partir de un valor estimado mediante fórmula (IFGe) \leq a 60 ml/min/1.73 m² SC. Así la de muerte por cualquier causa, la de eventos CV y la de hospitalización, aumentan 15, 40 y 150 veces respectivamente, en un estudio realizado en individuos sin antecedentes CV, (n=1.120.295, edad promedio 54 años y seguimiento de 2.84 años) (6). Por otro lado, el riesgo de muerte por cualquier causa de acuerdo al IFG basal, luego de un infarto de miocardio, se dispara en forma exponencial a partir de un IFGe \leq a 60 ml/min/1.73 m² SC, alcanzando un valor medio de 10 veces, con un rango entre 6 y 14 (7). Esta información fue confirmada por el estudio poblacional Noruego del Condado de Nord Trondelag, donde más de 65.000 individuos fueron seguidos durante 8 años. La mortalidad CV de esta población estuvo directamente asociada al grado de pérdida de función renal. Este estudio además confirma además que el riesgo de mortalidad CV que tienen los

pacientes con enfermedad renal crónica, es mucho más importante que la posibilidad de progresar hacia la necesidad de tratamiento sustitutivo por pérdida de la función renal (8).

Es decir que la ERC se transforma en un problema de Salud Pública, no sólo por la necesidad de diálisis y trasplante, sino por la comorbilidad CV que implica. Éste es el motivo principal por el cual actualmente todos los esfuerzos están puestos en la detección temprana de la ERC, entendiendo por ésto desde el punto de vista epidemiológico, la detección de valores de IFGe \leq a 60 ml/min/1.73 m² SC, porque es allí donde comenzaría a expresarse consistentemente la comorbilidad descripta.

Aunque en realidad la ERC y quizás también su comorbilidad comienza mucho antes, su característica es la de ser en la mayoría de los casos asintomática o escasamente sintomática en los estadios tempranos, con un bajo índice de diagnóstico. De allí la importancia del esfuerzo por su detección al menos en el estadio definido como de inicio de comorbilidad, correspondiente a estadio 3 (NKF), para posibilitar una intervención terapéutica precoz y efectiva para el retardo de su progresión y la aparición de las complicaciones.

¿Cómo debe evaluarse la función renal?

La medición real del IFG es aceptada como el mejor método para evaluar la función renal (9,10). Los valores de referencia, relacionados a edad, sexo y superficie corporal son aproximadamente 130 y 120 ml/min/1.73 m² SC en el hombre y en la mujer jóvenes respectivamente. La función renal va declinando con la edad (9). El IFG se mide a través de la depuración de un marcador exógeno de los cuales la inulina es la referencia, o en su defecto marcadores radioisotópicos. En estos casos se está evaluando exclusivamente la filtración glomerular, obviando el componente secretor tubular. Estos procedimientos son complejos y caros, reservándose sólo para investigación. Por ese motivo, a nivel asistencial, se ha utilizado la depuración de un marcador endógeno, comúnmente la creatinina plasmática (Cr). Las críticas a este método son varias. En primer término, la creatinina se excreta no sólo por filtración glomerular, sino que posee también un componente secretor tubular que hace que la depuración renal de creatinina sobreestime al verdadero FG en alrededor de un 20% cuando éste tiene valores normales. Esta brecha se agranda a medida que cae el FG verdadero, pudiendo llegar a duplicarlo (a expensas del aumento progresivo de la secreción tubular de creatinina) en un intento de mantener la creatinina plasmática en valores normales o cercanos a él (11,12). Algunas drogas, como trimetoprima y cimetidina, inhiben la secreción tubular de creatinina, reduciendo su excreción y por lo tanto el Índice de Depuración de Creatinina (IDC), haciendo que el valor plasmático se eleve, sin afectar el IFG. Si bien esto puede agregar más precisión a la valoración del resultado del IFG, implica una información adicional de difícil uso en la clínica. (12). La generación de creatinina es determinada fundamentalmente por la masa muscular y la ingesta de creatina (como carne muscular animal), lo que probablemente explique las diferencias halladas en diferentes edades, grupos étnicos y

geográficos y con diferentes dietas y hábitos. La eliminación extra renal de creatinina (relacionada a la degradación por las bacterias intestinales) es muy escasa y sólo adquiere alguna relevancia a niveles muy bajos de IFG, pudiendo ser afectada por algunos antibióticos (11). Por estas razones, la relación entre los niveles de creatinina plasmática y el IFG varían sustancialmente entre las personas y a lo largo del tiempo. El uso de un único rango de referencia de creatinina plasmática para distinguir entre un IFG normal y otro anormal, debería ser excluido (11-14). La determinación del IDC conlleva una gran variabilidad como consecuencia de errores en la recolección de la orina de 24 hs y a las variaciones en la medición de creatinina en la misma (11-14), haciendo que los resultados de mediciones en distintas muestras del mismo individuo sean difíciles de comparar, dificultando el seguimiento de los pacientes en el tiempo. Esta información podría además, debilitar la elaboración de conclusiones a nivel epidemiológico.

Ecuaciones de Predicción

Muchas organizaciones y sociedades científicas internacionales recomiendan el uso de ecuaciones que estiman el IFG a partir del valor plasmático de marcadores endógenos (creatinina) para facilitar la detección, evaluación y manejo de la ERC (15-25).

Las ecuaciones de estimación del IFG se derivan con el uso de técnicas de regresión lineal a un modelo de relación observada entre el nivel plasmático del marcador y el IFG medido en un estudio de población. Para que tengan validez, las ecuaciones deben considerar determinadas variables:

a) de individuos: edad, sexo, tamaño corporal, raza (como indicadores de la masa muscular), y diferencias entre individuos de igual edad y sexo y en el mismo individuo a lo largo del tiempo.

b) de poblaciones: características de la población de la cual se deriva y a la cual va a ser aplicada. Aunque una ecuación desarrollada en una población determinada sea apropiada para el uso en esa población, se requiere su evaluación en otras poblaciones, para demostrar que las relaciones observadas son generalizables. Debe entonces ser verificada como mínimo en: niños, adultos, diabéticos, no-diabéticos, trasplantados y diferentes razas.

c) grado de función renal de los individuos. La mayoría de ellas fueron probadas contra algún método de referencia, en pacientes con Cr definidas *a priori* \geq a 1.5 mg/dl, porque este valor estaba en o ligeramente por encima del límite superior en la mayoría de los laboratorios, en el momento del proceso de las ecuaciones, es decir que han sido desarrolladas en poblaciones de pacientes con ERC e IFG reducido (\leq a 60 ml/min/1.73 m² SC). Recordando que para que la Cr plasmática alcance un valor $>$ a 1.4 mg/dl, se necesita una reducción del FG $>$ al 50% (11) es fácil deducir que estas ecuaciones no han sido verificadas en pacientes con enfermedad renal crónica con Cr plasmática en rango normal ó en estadios precoces de la enfermedad renal.

d) metodológicas: la exactitud de las ecuaciones de predicción incluyen componentes: 1) de desvío o bias y 2) de precisión.

1) El desvío o bias es cualquier desvío sistemático no aleatorio que causa un error de predicción y se calcula como el error de predicción medio, el cual se define como Error Medio de Predicción (EMP):

$$EMP = \frac{1}{N} \sum_i^N V_c - V_v$$

Donde V_c = valor calculado y V_v = valor verdadero (como valor verdadero adoptan el que se mide con iohexol). Es el promedio de las diferencias entre valor estimado y el real para un determinado n . Depende de circunstancias en las que se hizo la medición, Ej.: diferencias en calibración de métodos de dosaje entre laboratorios.

2) La precisión de las ecuaciones se evalúa sobre la base del grado de dispersión de una serie de observaciones y es reflejada por la cantidad de variación de las estimaciones. Ésta es medida con el estadístico R^2 , el cual indica el ajuste general del modelo.

La exactitud de cada ecuación, o cuán bien representan la verdadera función renal, fue evaluada comparando el resultado de cada una con aquéllos obtenidos con el método estándar (en este caso, iohexol). Esto fue realizado con la siguiente ecuación: $([\text{valor calculado} - \text{valor verdadero (iohexol)}]) / \text{valor verdadero} \times 100$ (26).

Ecuaciones a partir de Cr plasmática:

Se han desarrollado alrededor de 8 ecuaciones, algunas estiman IDC y otras IFG. Las más conocidas son:

a) Cockcroft and Gault: que estima el IDC absoluto en ml/min (IDCe)(27).

IDCe= [(140 – edad) x peso]/ (72 x Cr) x Factor de Corrección por sexo

Factor de corrección: 1.00 en hombres y 0.85 en mujeres

Tiene como positivo que contempla diferencias de tamaño de masa muscular, edad y sexo. Como negativo que no considera variaciones en la producción Cr entre individuos de la misma edad y sexo ni en el mismo individuo a lo largo del tiempo. Si bien estima IDC, éste *sobreestima* al verdadero IFG en obesos, edematosos (peso actual) y cuando el componente secretor es importante.

b) MDRD (Modification of Diet in Renal Disease): estima el IFG en ml/min/1.73 m² SC IFGe. Original (28), simplificada (29)

IFGe (ml/min/1.73 m²) = 186 x (Cr)^{-1.154} x (edad)^{-0.203} x (0.742 mujer) x (1.212 raza negra)
(unidades de Cr convencionales, edad en años y peso en kg)

Si se expresara la creatinina en sistema internacional (µmol/litro), sólo se le agrega el factor de conversión al sistema, siendo así: **Cr plasmática/88.4**, respetándose el resto de los valores de la fórmula.

Es más precisa para IFG ≤ a 60 ml/min 1.73 m² de superficie corporal

¿Qué ecuación debe usarse?

Debido a los problemas en la obtención de una correcta recolección de orina de 24 hs, ha sido sugerido el uso (con las precauciones antedichas) de las fórmulas de estimación a partir de la Cr plasmática. Se quiere hacer resaltar, que deberían ser utilizadas con confianza sólo cuando los laboratorios usaran un método uniforme estandarizado para la determinación de Cr plasmática (30).

Las variaciones entre laboratorios en la calibración de las determinaciones de creatinina sérica, tienen mayor efecto a valores altos de IFG ($> 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \text{ SC}$), y es probablemente una razón importante en la amplia variación en los resultados de los estudios publicados (31-34). Más aún, las variaciones biológicas y de medición por cualquier método, aún para los métodos de referencia, son mayores a niveles de IFG normales o cercanos a ellos.

La ecuación MDRD ha sido recomendada por varias asociaciones y sociedades científicas internacionales como el método de elección para estimar IFG. Recientemente se ha propuesto una modificación de la misma para ser usada con valores estandarizados de creatinina plasmática o sérica (35). El método estandarizado produce valores de creatinina que son un 5 % más bajo (36,37).

Debido a la subestimación del IFG cuando los valores son cercanos al normal, muchos laboratorios han elegido no reportar un valor específico si éste es $> 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Este criterio ha sido adoptado entre otros, por el Nacional Kidney Disease Education Program (NKDEP) de Estados Unidos y las guías y recomendaciones de varios países europeos (38-40).

La ecuación MDRD ha sido ampliamente validada en sujetos caucásicos y afroamericanos, con función renal $< 60 \text{ ml/min } 1.73 \text{ m}^2 \text{ SC}$ y edades comprendidas entre los 18 y 70 años. El NKDEP advierte que no debe ser usada en edades menores a 18 ni mayores a 70 años, embarazadas, pacientes con enfermedades consuntivas (TBC, HIV, cáncer, desnutrición etc), o personas con tamaños corporales, masa muscular o estatus nutricional extremos. Es decir no debe emplearse en pacientes con $\text{BMI} \geq 40$ ni ≤ 18 , ni en amputados.

Tampoco debe emplearse en pacientes hospitalizados ni en individuos con función renal normal. Además debe saberse que están en marcha estudios de validación que contemplan las situaciones antedichas y grupos étnicos adicionales. (41,42)

Las recomendaciones resaltan que el laboratorio debería limitar la información a los pacientes que respondan a los criterios descriptos. No obstante, si un sistema computarizado no pudiera identificar los pacientes en quienes el resultado es apropiado, sugiere que los resultados se reporten en todos los casos pero que sea el médico a cargo del paciente, quien determine la aplicabilidad de los mismos a la condición de cada paciente. Una recomendación especial debe considerarse en personas mayores a 70 años, ya que en ellos una reducción leve del FG puede ser sólo expresión del proceso normal de envejecimiento y no necesariamente un estado de enfermedad. Es el médico tratante quien debe situar con cuidado a su paciente en los "estadios de

ERC", evitando generar ansiedad y cambios adversos en la conducta del mismo frente a la enfermedad.

La NKDEP sugiere usar una de las dos versiones de cuatro variables (creatinina sérica o plasmática, edad, sexo y raza) de la ecuación MDRD, dependiendo de si los métodos de determinación de la creatinina han sido estandarizados o no (43,44). Ninguna de las dos requiere peso ni talla ya que han sido normalizadas a 1.73 m² SC.

Aspectos relacionados con el Laboratorio Clínico

La ecuación MDRD para estimar el IFG, ha sido desarrollada originalmente con datos provenientes de pacientes con ERC y con determinaciones de creatinina plasmática realizadas con el método de Jaffé cinético sin estandarización a un sistema de referencia internacional, como es el basado en el método de Dilución Isotópica y Espectrometría de Masa (DI-EM). Un problema crítico para el uso de esta ecuación es la amplia gama de métodos distintos que utilizan los laboratorios. Esto produce una gran variabilidad interlaboratorial en la estimación de este analito endógeno y por lo tanto de la estimación del IFG (33-46).

Se ha establecido, en forma arbitraria, que el error total de la determinación de creatinina debe ser tal que no produzca un aumento mayor del 10% en el error relativo de la estimación del IFG (14,46).

El error total de una medición es la combinación del error sistemático y el error aleatorio de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$ET = ES + 1.65 \times CVa$$

Siendo ES el error sistemático y CVa el coeficiente de variación analítico total. Esta forma de calcular el Error Total es el recomendado por consenso internacional (47).

Para cumplir el requisito de no introducir un error positivo mayor al 10% en la estimación del IFG, a un nivel de creatinina de 1.5 mg% (IFG cercano a 60 ml/min/1.72m²) una combinación posible es por ejemplo, ES = 3% y CVa = 3% lo que arroja un ET en la medición de la creatinina de aproximadamente 8%. Estos requerimientos de calidad analítica son compatibles con el Nivel Deseable de los criterios basados en la variabilidad biológica. Lograr y mantener este nivel de calidad analítica requiere que el laboratorio tenga un control de calidad estricto, lo que implica tener implementado un programa de control de calidad interno sistemático y participar en un programa de evaluación externa de la calidad.

Estandarización de la determinación de creatinina

A nivel internacional existe el proyecto de estandarizar la determinación de creatinina plasmática con relación al método de referencia primario basado en Dilución Isotópica y Espectrometría de Masa a través de la industria. En este proyecto la industria de productos de Diagnóstico In Vitro, deberá recalibrar los sistemas analíticos para que los resultados de los pacientes sean trazables a dicho método de referencia.

Por otro lado, en colaboración con el National Institute of Standards and Technology de USA (NIST) se ha elaborado un suero conmutable, SRM 967, congelado a -80°C , con valores asignados por el método de referencia primario que permite recalibrar un método de rutina.

Dado que el método de referencia primario entrega resultados menores que el método utilizado en la rutina no estandarizada, se ha debido recalcular la constante de la ecuación MDRD, la cual pasa a ser 175 cuando se utiliza el método calibrado contra DI-EM y 186 cuando se usa la calibración convencional.

¿Quiénes deben estar familiarizados con el conocimiento y uso de la IFGe?

El gran número de pacientes con ERC y de individuos con riesgo creciente de padecerla, requiere que los médicos de atención primaria así como los especialistas en otras áreas afines a la nefrología que vean frecuentemente pacientes con enfermedad renal crónica, se familiaricen con el conocimiento y uso del IFGe para tomar los recaudos preventivos.

Si bien se sugiere referir al nefrólogo cualquier paciente con un IFGe \leq a $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \text{ SC}$, para el manejo compartido entre el médico de atención primaria y el nefrólogo, nosotros sugerimos que esta consulta se haga ya con valores \leq a $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \text{ SC}$, dado que es en esos valores cuando comienza a aumentar el riesgo de comorbilidad.

Es decisión de la SAN, la ABA y la FBA, sumar a otras sociedades profesionales afines para que facilitemos el cumplimiento de los objetivos y trabajar conjuntamente en las tareas educativas de sostén y difusión necesarias a nivel profesional y poblacional en todo el ámbito geográfico de nuestro país, comprometiéndose a las autoridades nacionales, provinciales y municipales de salud con este objetivo.

INFORME DE LABORATORIO. RECOMENDACIONES

La política establecida por el NKDEP para mejorar la detección temprana del paciente con ERC y para optimizar el seguimiento de aquellos pacientes en tratamiento, es la de estimar el IFG en base a la ecuación MDRD. En este sentido se establecen las siguientes recomendaciones (15-25,48,49):

- **Estimarla cuando:**
 - A) Siempre que se pida una creatinina (salvo las excepciones explicitadas).
- Esta implementación presenta "Fuerza de Recomendación C", lo que significa que se basa en la opinión de los miembros de éste y otros grupos de expertos y que ésta práctica puede producir una mejora en los resultados de salud.

B) Solo cuando el médico solicite expresamente IFGe.

Situación para aquellos laboratorios que no deseen incorporar la estimación en forma automática.

- Emplear la fórmula **MDRD-4** con la versión que corresponda según que el método de creatinina utilizado esté calibrado convencionalmente o contra el método de **DI-EM**.
- Informar la Cr plasmática expresada en mg/dl con dos decimales (ej. 0.95 mg/dl) y valores en $\mu\text{mol/L}$ al número entero más cercano (ej. 84 $\mu\text{mol/L}$), cuando se use IFGe por MDRD.
- Se deberá informar el método, la calibración (convencional o trazable al SI), el Error Total con que se trabaja y la ecuación utilizada.
- Adecuar los sistemas informáticos de los laboratorios (SIL) para introducir las limitaciones conocidas: $18 \leq \text{edad} \leq 70$, hospitalizados, embarazadas y en casos especiales como individuos que siguen dietas vegetarianas, amputados, etc.
- Discreción al reportar datos de IFGe, cuando los datos de edad y/o sexo no estén disponibles.
- Reportar valores de IFGe que estén por encima de $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \text{ SC}$, simplemente como " $> 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \text{ SC}$ " y no como un número exacto.
- Para valores estimados $\leq a 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2 \text{ SC}$, deberían reportarse como el número entero que arroje la ecuación.

Cuando utilizar IDC medido en lugar de estimado:

Se debe considerar en las situaciones que el IFGe es poco seguro como evaluador de la función renal. Las circunstancias son:

- a) cuando el paciente tenga tamaño corporal, hábitos o dieta no usuales, que afectarían la generación de creatinina (excesivo ó mínimo desarrollo de masa muscular, amputaciones, ingesta atípicas de creatina como precursor)
- b) cuando existan cambios rápidos en la función renal (Ej. recuperación de una IRA o de una obstrucción), en estos casos los cambios estimados se retrasan a los medidos
- c) cuando se evalúan donantes de riñón
- d) cuando se administran drogas potencialmente nefrotóxicas
- e) en la elección de pacientes para protocolos de investigación y en pacientes hospitalizados.

En estos casos se medirá la IFG con un marcador exógeno, o se hará un IDC medido, recomendándose el pretratamiento con cimetidina cuando se desee bloquear el componente tubular y evitar la sobreestimación que hace el IDC respecto al verdadero IFG.

Referencias:

1. Renal Data System. 2005 Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md.: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
2. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:S37-S40.
3. INCUCAI. SINTRA. [http:// www.incucai.gov.ar](http://www.incucai.gov.ar). Accedido 29 de diciembre de 2008
4. Registro Argentino de Diálisis Crónica 04/05. INCUCAI, Ministerio de Salud. Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Araujo JL, Bisigliano L, Soratti M. Setiembre 2008
5. Levey, AS; Coresh, J; Balk, E; Kausz, AT; Levin, A; Steffes, MW; Hogg, RJ; Perrone, RD; Lau, J; Eknoyan, G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-147
6. 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* 351:1296-1305, 2004.
7. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:1285-1295.
8. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ*, 2006; 333:1030-1031
9. Wesson LG.(ed). *Physiology of the human kidney*. New York: Grune & Stratton, 1969.
10. Smith H. Comparative physiology of the kidney. In: Smith H, ed. *The kidney: structure and function in health and disease*. New York: Oxford University Press, 1951:520-74.
11. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-8.
12. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990;38:167-84.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtrationrate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130: 461-70.
14. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47. [Erratum, *Ann Intern Med* 2003;139:605.]
16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39: Suppl 1:S1-S266.
17. Siegel NJ. *Renal Express* (online journal of the American Society of Nephrology). October 2003. (Accessed May 15, 2006, at http://www.asn-online.org/newsletter/renal_express/2003/03-10_Rxpress.aspx.)
18. National Kidney Disease Education Program. Laboratory professionals: Creatinine Standardization Program. (Accessed May 15, 2006, at <http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/index.htm>.)
19. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
20. State of New Jersey, 211th Legislature. Senate bill no. 2232. January 24, 2005. (Accessed May 15, 2006, at http://www.njleg.state.nj.us/2004/Bills/S2500/2232_11.pdf.)

21. Mathew TH, Australasian Creatinine Consensus Working Group. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: a position statement. *Med J Aust* 2005;183:138-41.
22. La Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes: avenant à la convention nationale des directeurs de laboratoire privé d'analyses médicales. (Accessed May 15, 2006, at <http://www.admi.net/jo/20030227/SANS0320604X.html>.)
23. British Columbia Ministry of Health, Guidelines & Protocols Advisory Committee. Identification, evaluation and management of patients with chronic kidney disease. (Accessed May 15, 2006, at <http://www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoquides/gps/ckd.pdf>.)
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72. [Erratum, *JAMA* 2003; 290:197.]
25. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention.. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
26. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol*, 13: 2140-2144, 2002
27. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16: 31-41
28. 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;130:461-470
29. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000,11:155A
30. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, De Bacquer D, Lameire N. 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
31. Clase C, Garg A, Kiberd B. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine calibration assay. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1338-49.
32. Coresh J, Eknoyan G, Levey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2811-2.
33. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, Levey AS. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate the glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920-9.
34. Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS. Variation in serum creatinine assay calibration: a practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int* 2005;68:1884-7
35. Levey A, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
36. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine

- measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52: 5-18.
37. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Clin Chem.* 2007;53:766-72.
 38. National Kidney Disease Education Program NKDEP, NIH publication No 06-5509, revised December 2006
 39. UK Consensus Conference on the management of early CKD. www.renal.org/guidelines
 40. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. S. García, R. Montañés, J. Bover, A. Cases, R. Deulofeu, A. L. Martín de Francisco y L. M. Orte. Sociedad española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y Sociedad Española de Nefrología (SEN).
 41. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007 11:41-50
 42. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, Xu JS, Huang SM, Wang LN, Huang W, Wang M, Xu GB, Wang HY; Chinese eGFR Investigation Collaboration. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int.* 2007 72:1535-42
 43. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases? *BMJ* 2004;329:912-915.
 44. IDMS-Traceable MDRD Study Equation. http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm
 45. Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ, O'Riordan SE, Webb MC, Dalton RN. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem* 2005; 42:11-8
 46. Panteghini M, Myers G, Miller GW, Greemberg N. The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(10):1287-92
 47. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement [Conference on strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Stockholm April 24–26, 1999]. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:585
 48. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141: 929-37
 49. Rainey PM. Automatic reporting of estimated glomerular filtration rate – Jumping the gun? *Clin Chem* 2006, 52: 2184-87