

ARTÍCULO ORIGINAL

Diferencias entre las ecuaciones MDRD4-IDMS y CKD-EPI 2009: significancia estadística y clínica

Differences between the MDRD4-IDMS and CKD-EPI 2009 equations: statistical and clinical significance.

Vilche Juárez, Alejandro Mario^{1*}; Correa, Viviana^{1,2}

¹Instituto Universitario CEMIC (IUC). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Departamento de Análisis Clínicos, CEMIC, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

*Contacto: Vilche Juárez, Alejandro Mario. Instituto Universitario CEMIC, Valdenegro 4337, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; vilchejuarez@gmail.com

Resumen Introducción: La medición del filtrado glomerular o su estimación mediante el uso de ecuaciones validadas permite categorizar a los pacientes en los distintos estadios de la enfermedad renal crónica (ERC). El cambio de la ecuación MDRD-IDMS a la ecuación CDK-EPI requiere un análisis estadístico y clínico. La utilización del concepto de *variabilidad biológica* nos permite calcular el error Total tolerable y el error sistemático aceptable para esta estimación. El objetivo de este estudio fue comparar los valores estimados de filtrado glomerular mediante el uso de la ecuación CKD-EPI frente al de MDRD-IDMS en una cohorte de pacientes en distintos estadios de ERC y realizar un análisis basado en la significancia de las diferencias estadísticas y clínicas. Materiales y Métodos: Se utilizaron 4986 datos de pacientes ambulatorios. Las diferencias entre ambas ecuaciones se estudiaron frente al error sistemático deseable. Resultados: CKD-EPI reclasificó a los pacientes en estadios diferentes a los de la ecuación MDRD-IDMS, principalmente en los estadios 1 y 2. Al realizar el análisis en la cohorte femenina, las diferencias son estadística y clínicamente significativas en todos los estadios, excepto en el G5; sin embargo, en la masculina, las diferencias son estadísticamente significativas en todos los estadios, pero clínicamente no significativas en los estadios 3B, 4 y 5. Conclusiones: Las ecuaciones pueden categorizar en diferentes estadios a los pacientes, por lo tanto, la utilización de una u otra ecuación puede modificar las recomendaciones y/o las decisiones terapéuticas, principalmente en la población femenina.

Palabras clave: CKD-EPI, MDRD-IDMS, tasa de filtrado glomerular, enfermedad renal crónica, variabilidad biológica.

Abstract Introduction: The measurement of the glomerular filtration rate, or its estimation through the use of validated equations such as MDRD-IDMS and CKD-EPI, allows patients to be categorized into the different stages of chronic kidney disease (CKD). However, the change from the MDRD-IDMS equation to the CKD-EPI equation requires statistical and clinical analysis. The tolerable Total Error and the acceptable Systematic Error for this estimate can be calculated through the Biological Variability concept. The objective of this study was to compare the estimated values of glomerular filtration by using the CKD-EPI equation versus the MDRD-IDMS equation in a cohort of patients with different stages of CKD and to perform an analysis based on the significance of the statistical differences and clinics. Materials and Methods: 4986 outpatient data were evaluated. The differences between both equations were studied against the desirable Systematic Error. Results: CKD-EPI reclassified patients in stages different from those of the MDRD-IDMS equation, mainly in stages 1 and 2. When performing the analysis in the female cohort, the differences were statistically and clinically significant in all stages, except in G5. However, in males, the differences were statistically significant in all stages, but clinically not significant in stages 3B, 4 and 5. Conclusions: The equations can categorize patients in different stages. Therefore, the use of a different equation to determine the CKD stage can modify the recommendations and therapeutic decisions mainly in the female population.

Keywords: CKD-EPI, MDRD-IDMS, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, biological variability.

Introducción

La tasa de filtración glomerular (TFG) es el parámetro de laboratorio que permite diagnosticar y monitorear a los pacientes con deterioro de la función renal. También se lo utiliza para ajustar las dosis de drogas nefrotóxicas y para categorizar a los pacientes en los distintos estadios de la enfermedad renal crónica (ERC).

El término *ERC* corresponde a valores de TFG entre 15 y 60 ml/min/1,73 m² (estadios 3 y 4) y el de *insuficiencia renal crónica terminal* (IRCT), a valores de TFG inferiores a 15 ml/min/1,73 m² (estadio 5); se acompaña, en la mayoría de los casos, de los signos y síntomas de uremia y/o la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo en sus distintas modalidades (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal).¹

Es práctica habitual del laboratorio estimar la TFG utilizando el *clearance* de creatinina. Sin embargo, la recolección de orina de 24 horas puede ser dificultosa en algunas situaciones (niños, adultos mayores, etc) y aun logrando una recolección óptima, el cálculo sobreestima la filtración glomerular (aproximadamente un 10 %) debido

a la existencia de secreción tubular, que se hace más considerable en presencia de insuficiencia renal.²

La medición del filtrado glomerular utilizando marcadores externos, que filtran por glomérulo, pero no se absorben ni se secretan en los túbulos (inulina, iotalamato, etc.), es la prueba patrón oro para la determinación de la función renal.³ Estos procedimientos son lentos y costosos e implican inocular al paciente; las dificultades técnicas hacen inviable su aplicación en la práctica clínica diaria. Se han propuesto distintas ecuaciones para estimar la tasa de filtrado glomerular (TFGe), basadas en la medición de creatinina sérica y la incorporación de datos del paciente como sexo, edad y raza, que han demostrado mayor sensibilidad que el uso de la creatinina sérica para detectar disminución de TFG.

En Argentina, algunas sociedades científicas (Fundación Bioquímica Argentina, Sociedad Argentina de Nefrología, Asociación Bioquímica Argentina y Confederación Unificada Bioquímica de la República Argentina) se han expedido al respecto emitiendo el *Documento de Consenso Multidisciplinario 2021*, en el cual recomiendan informar TFGe acompañando el informe de creatinina sérica, sugiriendo,

Tabla I. Cuadro comparativo entre ambas ecuaciones (n: 4986).

		TFG (MDRD-IDMS)							
		ERC 1A	ERC 1B	ERC 2	ERC 3A	ERC 3B	ERC 4	ERC 5	
Total	TFG (CKD-EPI)	ERC 1A	363	34					
		ERC 1B	145	1415	743				
		ERC 2		5	1440	125			
		ERC 3A				271	39		
		ERC 3B					140	18	
		ERC 4					2	106	4
		ERC 5							136
Mujeres	TFG (CKD-EPI)	ERC 1A	280						
		ERC 1B	111	962	488				
		ERC 2			698	63			
		ERC 3A				111	22		
		ERC 3B					61	8	
		ERC 4						51	1
		ERC 5							62
Hombres	TFG (CKD-EPI)	ERC 1A	83	34					
		ERC 1B	34	453	255				
		ERC 2		5	742	62			
		ERC 3A				160	17		
		ERC 3B					79	10	
		ERC 4					2	55	3
		ERC 5							74

► TFG, tasa de filtrado glomerular; ERC, enfermedad renal crónica; MDRD-IDMS, *Modification of Diet in Renal Disease standardized serum creatinine assay*; CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

hasta hace unos años, el uso de la ecuación basada en el estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).⁴ La ecuación MDRD fue desarrollada por Levey y otros en 1999 con datos de 1628 hombres y mujeres con ERC, en un rango etario de 18 a 70 años con mayoría de caucásicos, no diabéticos y sin trasplante renal.⁵ Esta ecuación está validada solo en pacientes con enfermedad renal, subestima los valores en individuos con tasas elevadas de filtrado glomerular y puede considerarse con disminución de la función renal (TFG < 60 ml/min) a individuos sin patología renal.⁶ Su utilización en pacientes diabéticos ha sido objetada por varios autores.^{7,8} En el año 2006, se publicó una segunda ecuación, MDRD-IDMS, que toma en cuenta la trazabilidad de la medición de creatinina frente al método de referencia de espectrometría de masas con dilución isotópica (IDMS).⁹ Esta ecuación también ha sido cuestionada porque refleja las variaciones de la creatinina y su dependencia de la masa muscular.¹⁰

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) es un grupo de investigadores dependientes del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease* (NIDDK). Este grupo ha publicado en el 2009 una nueva ecuación, denominada *CKD-EPI*, desarrollada a partir de una población de 8254 individuos con y sin ERC, con rango etario mayor que el del estudio MDRD, a los que se les midió

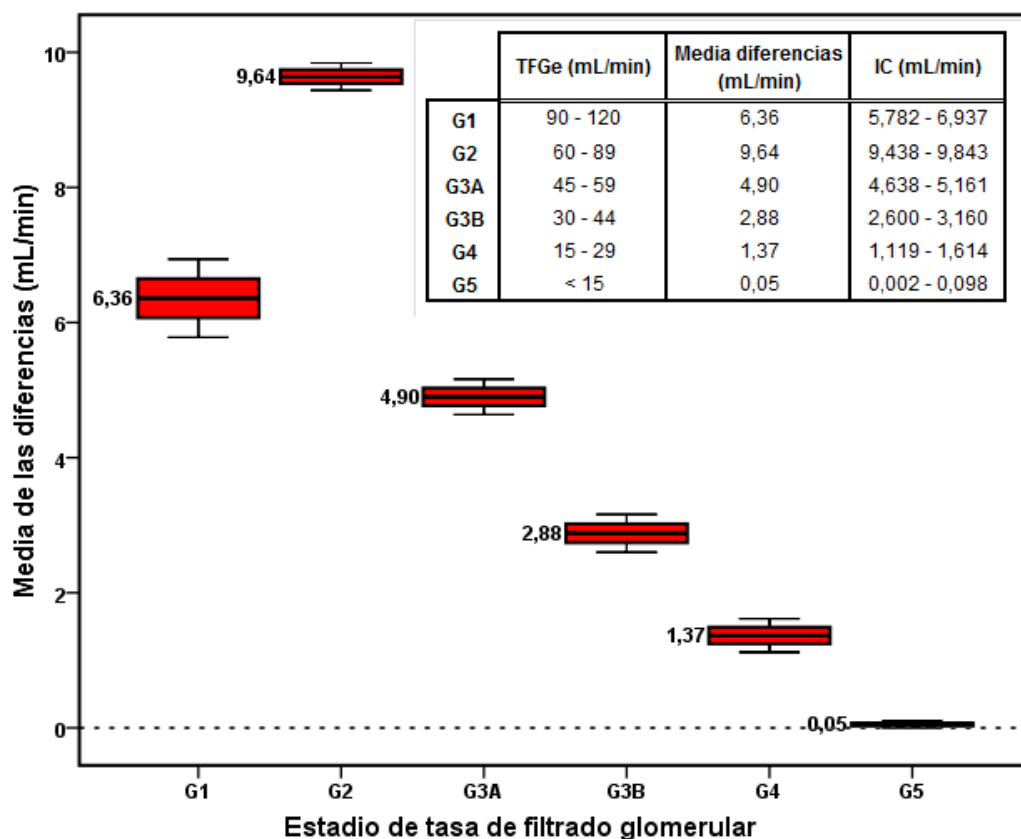
FG mediante aclaramiento de iotalamato, y que incluye como variables la creatinina sérica la edad, el sexo y la raza.¹¹ Esta ecuación presenta distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina.¹² La guía *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomienda el uso de la ecuación de CKD-EPI 2009, ya que esta mejoraría la exactitud y precisión de la estimación con respecto a MDRD4-IDMS, en especial, para valores de TFGe superiores a 60 ml/min/1,73m².^{13,14} Sin embargo, se debe ser cauto en su utilización en los pacientes con exceso o reducción significativa de masa muscular, ya que una de sus variables es la creatinina sérica.

Existen numerosas publicaciones que señalan las diferencias entre ambas ecuaciones y también con las que incluyen como variable a la cistatina C.^{15,16}

Los estudios sobre CKD-EPI indican que esta ecuación reduciría los falsos positivos en el diagnóstico de ERC y mejoraría la capacidad pronóstica del riesgo de mortalidad y de enfermedad renal terminal; evitaría clasificar como «enfermos» a individuos sanos, ampliando las posibilidades de prescripción de fármacos para la reducción del riesgo cardiovascular, y permitiría mayor adecuación del manejo del riesgo prospectivo en los individuos con ERC.¹⁷

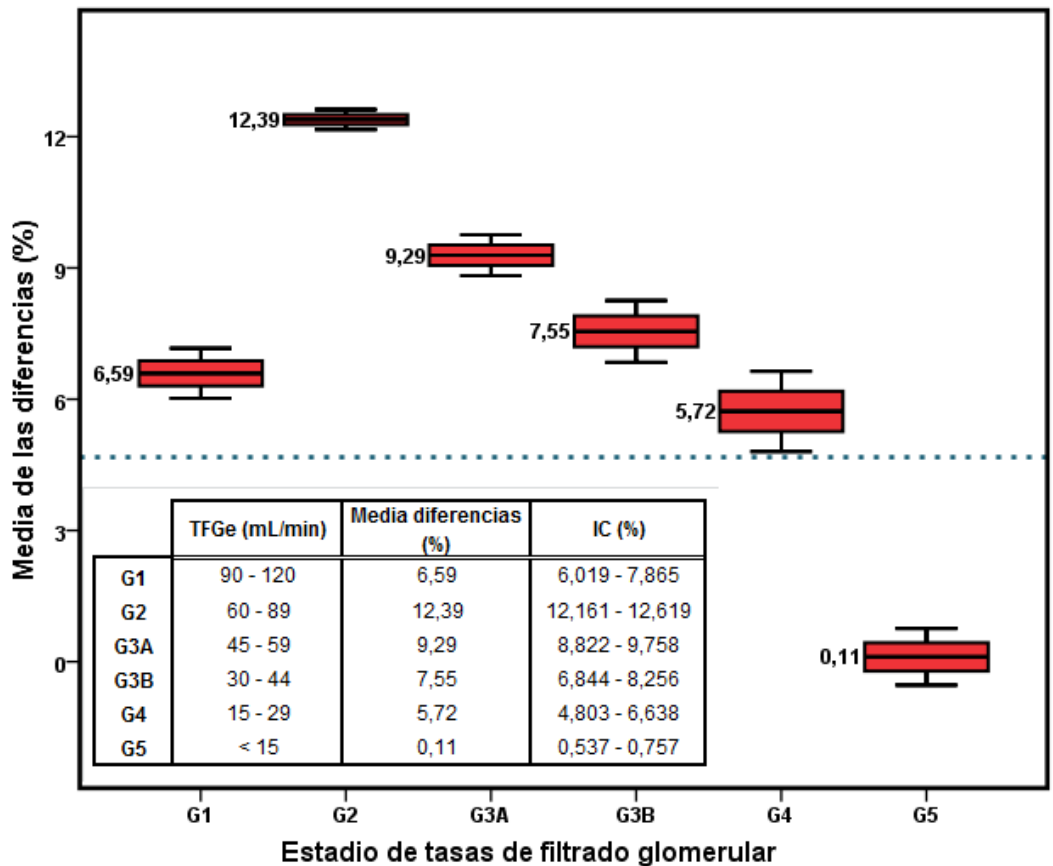
La variabilidad biológica (VB) se define como la fluctuación fisiológica de los analitos alrededor de su

Figura 1. Análisis estadístico de la población femenina (n: 2918).



► TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; IC, intervalo de confianza.

Figura 2. Análisis clínico de la población femenina con respecto al error sistemático máximo tolerable.



► TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; IC, intervalo de confianza.

punto homeostático. Los componentes de la VB son: la VB intraindividual, esto es la fluctuación media alrededor del punto homeostático en un individuo [CV_I], y la VB interindividual, es decir, las diferencias entre los puntos homeostáticos de diferentes individuos [CV_G]. La creatinina posee baja CV_I (4,5), pero no tan baja CV_G (14,1) [datos extraídos de *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine - EFLM*]²², lo que resulta en un bajo índice de individualidad [CV_I/CV_G]. Esta característica trae como consecuencia que el intervalo de referencia poblacional sea amplio y de utilidad limitada. Resulta más conveniente comparar los valores de creatinina de los pacientes respecto de sus registros previos, para detectar incrementos patológicos, que comparar con el intervalo de referencia.¹⁹

Esas consideraciones pueden aplicarse también a las ecuaciones en estudio, MDRD-IDMS y CKD-EPI, ya que se basan en la medición de creatinina sérica como única variable medible. Ambas ecuaciones están afectadas por la variación preanalítica y analítica de la creatinina y también de una cierta VB. Aceptando, entonces, que existe un error ineludible en la estimación, es posible calcular el error Total tolerable (ETa%), que se define como el “objetivo de calidad analítica que establece un límite tanto para la imprecisión [error aleatorio] como para el sesgo [error sistemático] que son tolerables en una sola medición o un único resultado de

la prueba”.

El objetivo de este estudio fue comparar los valores estimados de TFGe, utilizando la ecuación CKD-EPI y la ecuación MDRD-IDMS, en una cohorte de pacientes en distintos estadios de ERC y realizar un análisis basado en la significancia de las diferencias estadísticas y clínicas.

Materiales y métodos

Se recopilaron datos de 4986 pacientes ambulatorios, 2918 mujeres (58,5 %) y 2068 hombres que concurrieron al laboratorio del Hospital Universitario CEMIC en agosto de 2016, de edades comprendidas entre 18 y 70 años. La creatinina en suero se determinó mediante el método de Jaffé cinético compensado (Cobas 6000, Roche), trazable frente al método de referencia IDMS. TFGe se calculó con la ecuación MDRD-IDMS y CKD-EPI 2009, expresándola en mL/min/1,73m². Se calculó la media y la desviación estándar del valor de TFGe obtenido para cada estadio de enfermedad renal por MDRD-IDMS y CKD-EPI, al igual que las diferencias; la media de las diferencias y su intervalo de confianza para cada uno de los estadios de ERC, en hombres y en mujeres, a fin de determinar si las diferencias son estadística y clínicamente significativas. Se estimó el error total permitido (ETa) en base a los datos de VB obtenidos por Rowe y colaboradores, asumiendo el error sistemático

permitido (ESa) como un 50% del ETa.^{19,20:}

$$ETa\% < K * F * CVI + f * (CVI^2 + CVG^2)^{1/2}$$

K: Factor de cobertura (1.65 para μ : 0.05)

F toma el valor 0.25, 0.50 o 0.75, dependiendo de la fuente óptima, deseable o mínima.

f toma el valor 0.125, 0.250 o 0.375, dependiendo de la fuente óptima, deseable o mínima.^{20,21,22}

Utilizando la fórmula de Fraser en base a los datos de VB, podemos calcular, entonces, el error máximo deseable:

$$ETa\% < K * F * CVI + f * (CVI^2 + CVG^2)^{1/2}$$

$$ETa\% \text{ deseable CKD-EPI} = 9,375\%$$

Por lo general, se le asigna al error aleatorio máximo tolerable un 25% de la especificación de desempeño analítico definida para el error total (ETa) y al error sistemático máximo tolerable (ESa), un 50 % de la especificación de desempeño analítico definida para el error total (ETa):

$$ESa\% = ETa\% \times 50/100$$

$$ESa\% \text{ deseable CKD-EPI} = 4,687\%$$

El error sistemático de medida está asociado al concepto de veracidad y lo cuantificamos a partir del sesgo de medida, el cual podemos asociar a la media de las diferencias entre ambas estimaciones.

Si la media de las diferencias entre ambas ecuaciones es menor o igual al error sistemático deseable, entonces las diferencias entre las ecuaciones no son clínicamente significativas.

Resultados

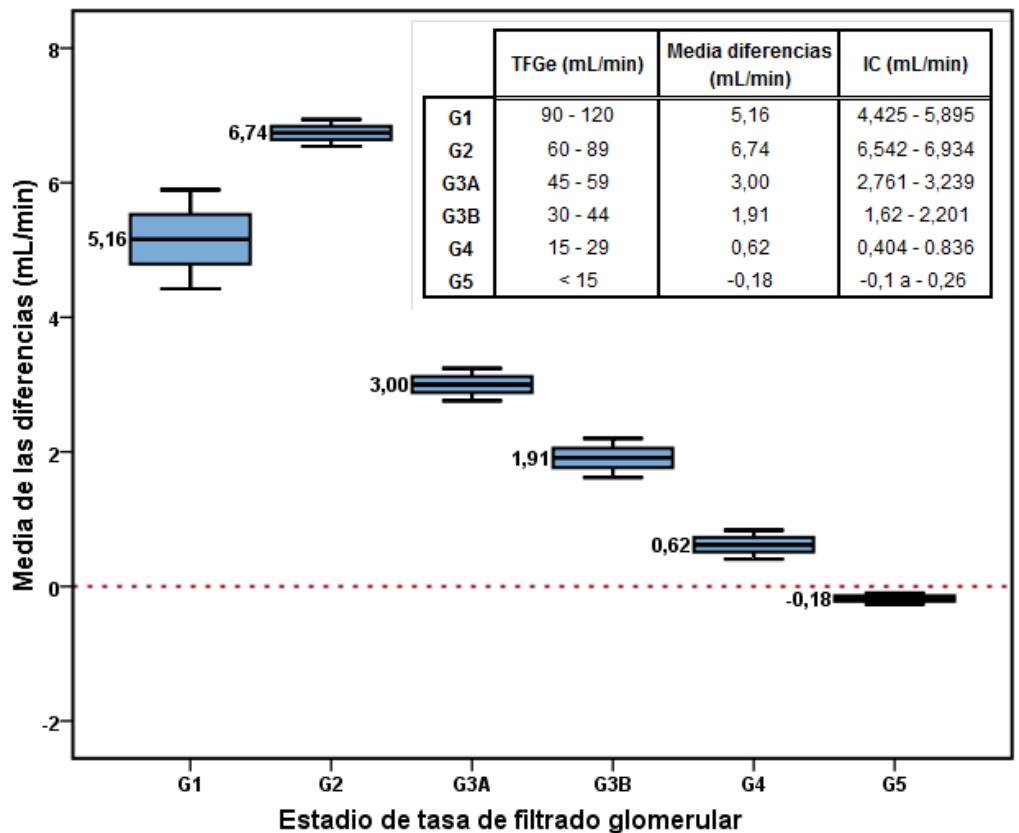
Los valores promedio de la TFGe de la población total fueron de 84,3 ml/min/1,73m², utilizando MDRD-IDMS, 88,1 ml/min/1,73m² con CKD-EPI, es decir 3,8 ml/min/1,73m² más alto con el uso de CKD-EPI en el grupo total. En las mujeres, fue 3,5 ml/min/1,73m² más alto y 4,1 ml/min/1,73m² para los hombres, respecto de la ecuación MDRD-IDMS.

CKD-EPI reclasificó a los pacientes en distintos estadios con respecto a la ecuación MDRD-IDMS y este efecto fue más marcado en los estadios de mayor TFG: 184 pacientes en el estadio 1 y 743 pacientes en estadio 2.

En ambas poblaciones, femenina y masculina, se encontró un mayor reordenamiento en el estadio 2. La ecuación CKD-EPI cambia su factor de cálculo según el valor de la creatinina sérica dentro de este estadio en ambas poblaciones. Los pacientes en cuyos resultados se utiliza la ecuación con menor valor de creatinina sérica pasan del estadio 2 al 1B, con un porcentaje de 80,7 en la población femenina (creatinina sérica \leq 0,7 mg/dL) y 62,1 en la masculina (creatinina sérica \leq 0,9 mg/dL). (Tabla I).

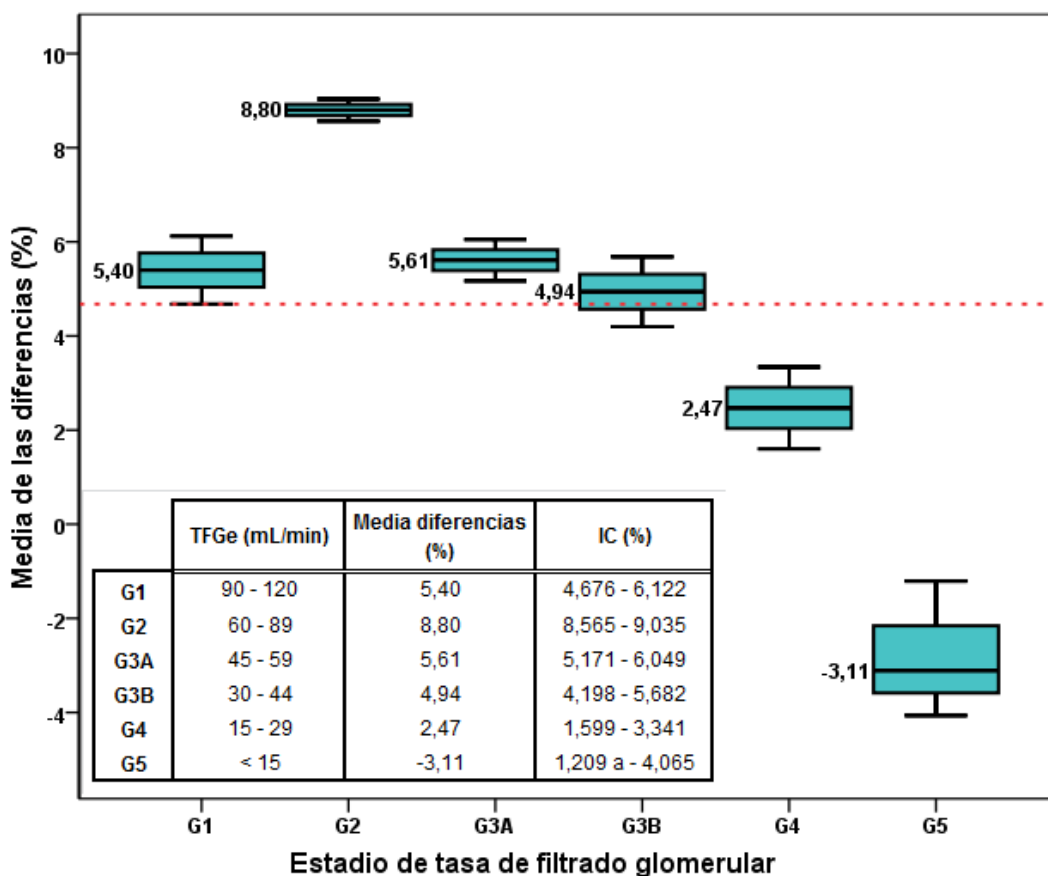
Al realizar el análisis estadístico de la media de las diferencias de TFGe entre ambas ecuaciones para cada estadio, se observa que en las mujeres, las diferencias son estadísticamente significativas en todos los estadios, excepto en el G5 (TFGe < 15). Desde el punto de vista

Figura 3. Análisis estadístico de la población masculina (n: 2068).



► TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; IC, intervalo de confianza.

Figura 4. Análisis clínico de la población masculina con respecto al error sistemático máximo tolerable.



► TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; IC, intervalo

clínico, los datos reflejan la misma situación: solo en el último estadio la diferencia es menor que el error sistemático tolerable, considerando la variabilidad biológica de la estimación de TFGe (Figuras 1 y 2). Sin embargo, en los hombres la situación es diferente: las diferencias son estadísticamente significativas en todos los estadios, pero clínicamente no significativas en los estadios 3B, 4 y 5, ya que allí la diferencia es menor que el error sistemático tolerable. (Figuras 3 y 4)

Discusión

La ERC implica la pérdida de la funcionalidad de un número variable de nefrones y, simultáneamente, la hiperfuncionalidad de los nefrones residuales que intentan compensar la disminución del filtrado. Dado que no podemos conocer ese número de nefrones no funcionantes ni el grado de sobrecarga para los que sí funcionan, la medición del FG permite evaluar la funcionalidad global del riñón, diagnosticar y monitorear la evolución de los pacientes con deterioro renal. Sin embargo, esta medición del FG presenta serias dificultades preanalíticas y analíticas, lo que la hace inviable en la práctica clínica. En los últimos años, se han presentado diversas ecuaciones para estimar el FG; la inclusión de diversas variables mejora dicha

estimación, pero el cambio de una ecuación por otra podría afectar las decisiones clínicas y, por lo tanto, la atención del paciente.

Los datos obtenidos en este estudio indican que CKD-EPI reclasificó a los pacientes en distintos estadios con respecto a la ecuación MDRD-IDMS y los primeros estadios (1A, 1B y 2) fueron los de mayor reordenamiento de pacientes. Este cambio en la clasificación es esperable debido a que en el desarrollo de la ecuación MDRD no se incluyó población sana. Esto se hace explícito en la recomendación de no informar el valor de TFGe cuando el resultado es mayor que 60.

En el estadio 3A, la mayoría de los pacientes que cambian de estadio son aquellos que tenían valores de TFGe muy cercanos al del siguiente.

La estimación del filtrado glomerular sobre la base de las ecuaciones MDRD-IDMS y CKD-EPI no está exenta de inconvenientes, ya que ambas ecuaciones utilizan como variable la medición de la creatinina sérica. Este análisis presenta: variación preanalítica, ya que depende de la masa muscular; variación analítica, debido a la diversidad de métodos y a la imprecisión propia del ensayo y variabilidad biológica.

En este trabajo, calculamos la media de las diferencias de los resultados generados por dos ecuaciones de campo:

MDRD-IDMS fue nuestra referencia, ya que es la ecuación que veníamos utilizando con los pacientes del estudio hasta que se decidió el cambio a CKD-EPI.

En nuestra cohorte de pacientes femeninas, las diferencias de las medias entre ambas ecuaciones son estadísticamente significativas (su intervalo de confianza no pasa por cero) en todos los estadios, excepto en el último. Lo mismo sucede desde el punto de vista clínico, ya que solo en el estadio 5 el error sistemático es menor que el error sistemático máximo tolerable. Esto implica que solo en caso de falla renal es indistinto el uso de cualquiera de las ecuaciones en estudio. Si la TFGe es mayor que 15, las ecuaciones pueden categorizar en diferente estadio a los pacientes, por lo tanto, la utilización de una u otra ecuación puede modificar las recomendaciones y/o las decisiones terapéuticas.

En la cohorte de pacientes masculinos, las diferencias son estadísticamente significativas en todos los estadios, pero clínicamente no significativas en los estadios 3B, 4 y 5, ya que estas diferencias pueden explicarse al tener en cuenta el concepto de *variabilidad biológica*. Por lo tanto, para pacientes masculinos con descensos moderados a severos del filtrado glomerular o con falla renal, ambas ecuaciones brindan resultados comparables y la utilización de una u otra no debería generar cambios en el seguimiento clínico del paciente.

Concluimos, entonces, que, en el momento en que se cambia de una ecuación a otra, pueden existir diferencias en las estimaciones de FG clínicamente significativas, y esto debe ser tenido en cuenta al momento de decidir intervenciones terapéuticas. Coincidimos con el *Documento multidisciplinario de consenso 2021*, que sugiere utilizar la misma fórmula en el mismo paciente²³.

Entre las limitaciones de este estudio, está la imposibilidad de contar con el verdadero valor de TFG medido con un método de referencia. Tampoco hemos incluido datos de *clearance*, ya que no contamos con datos fiables en el 100 % de los casos, sin embargo, consideramos que esto no afecta el objetivo del estudio, que fue comparar ambas ecuaciones, focalizándonos en el impacto clínico del cambio.

Referencias bibliográficas

1. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología*. 2006;26(6):658-65.
2. Fraga A. Evaluación del filtrado glomerular en nefropatía por diabetes. *Nefrol Argent*. 2010; 8(Supl. 1):21-6
3. Stevens LA, Levey AS, Measure S. GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2305-2313.
4. Inserra F, Angerosa M, Alegre JR, Alles A, Bianchi ME, Dorado E et al. Documento de Consenso. Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica (ERC). *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2013; 33(4):233-48.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Green 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.
6. Pérez Loredo J, Lavorato CA, Negri AL. Tasa de filtración glomerular medida y estimada. Numerosos métodos de medición [Parte I]. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2015; 35(3):153-64.
7. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, 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(10):2749-57.
8. Vervoot G., Willems H.L., Wetzels J.F. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: Validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17:1909-13
9. 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(4):247-54
10. Pottel H, Martens F. Are eGFR equations better than IDMS-traceable serum creatinine in classifying chronic kidney disease? *Scand J Clin Lab Invest*. 2009; 69(5):550-61
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, et al. CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
12. Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, et al. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* 2010; 30:185-94
13. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements - Official Journal of the International Society of Nephrology*. 2013; 3 (1).
14. Pérez-Loredo J, Lavorato CA, Negri AL, Der M, Lercari J, Casaliba A. Comparación gráfica de ecuaciones de estimación del filtrado glomerular. *Rev Nefrol Diálisis Traspl* 2011; 31(1):34-43.
15. 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.
16. Vilche Juárez AM, Fares Taie S, Bollati M, Correa V. Evaluación de la estimación de la tasa de filtrado glomerular en pacientes diabéticos utilizando ecuaciones basadas en creatinina y en cistatina C. *Rev Bioq Patol Clin*. 2017;81(1):19-26
17. Salvador-González B, Rodríguez-Latre LM, Güell-Miró R, Álvarez-Funes V, et al. Estimation of glomerular filtration rate by MDRD-4 IDMS and CKD-EPI in individuals of 60 years of age or older in primary care. *Nefrología*. 2013; 33:552-563.
18. Rowe C, Sitch AJ, Barratt J, Brettell EA, Cockwell P, Dalton RN, et al. Biological variation of measured and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2019; 96(2):429-35.
19. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med [Zagreb]*. 2015 Jun 5;25(2):141-51.
20. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53(6):833-35.
21. Jones GRD, Albaredo S, Kessler D, MacKenzie F, Mammen J, et al. Analytical performance specifications for external quality assessment - definitions and descriptions. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 27;55(7):949-55.
22. European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM), 2019, https://biologicalvariation.eu/meta_calculations
23. Inserra F, Torres ML, Alles A, Bonelli C, Ceci R, Corradino C, et al. Documento multidisciplinario de consenso 2021. Evaluación de la función renal para la detección y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *ByPC ene-abr 2022*: 86(1):56-80.