

Impacto de la medición de creatinina en la estimación de la velocidad de filtración glomerular

Impact of creatinine measurement on glomerular filtration rate estimation

Impacto da medição de creatinina na estimativa da velocidade de filtração glomerular

► Graciela Pennacchiotti^{1a,b}, Silvia Benozzi^{2a}, Gustavo Ruiz^{3c}, Claudio Berger^{3a}

¹ Doctora en Bioquímica

² Magister en Bioquímica

³ Bioquímico

^a Cátedra de Bioquímica Clínica I, Universidad Nacional del Sur, San Juan 670. Bahía Blanca

^b Hospital Municipal de Agudos Dr. Lucero. Es-tomba 968. Bahía Blanca

^c Laboratorio de Análisis Clínicos Dr. Ruiz. Ron-deau 801. Bahía Blanca

Resumen

Con el objeto de detectar precozmente la enfermedad renal crónica, muchas sociedades científicas han recomendado incorporar a los informes de laboratorio la velocidad de filtración glomerular (VFG) estimada por fórmulas asociadas a creatinina plasmática (Cr) como marcador de función renal. Frente a la variedad de metodologías disponibles en Argentina, los bioquímicos se encuentran frente al dilema de la elección del método a utilizar para cuantificar Cr. El objetivo de este trabajo es analizar si la VFG estimada por fórmulas a partir de Cr dosadas por diferentes métodos son comparables. Si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las Cr cuantificadas por los métodos Jaffé cinético (JC), Jaffé cinético con compensación (JCCC) y enzimático (ENZ), no se obtuvo una correlación adecuada entre los mismos. Se observó que el método de Jaffé cinético sin compensación arrojó resultados de creatinina sérica, que al trasladarse a ecuaciones que determinan la VFG, dejaron un margen de error inaceptable (circunstancia que no se observó de igual forma en el JCCC). Se concluye que la VFG estimada por fórmulas a partir de Cr dosadas por los métodos JC y JCCC, tomando como referencia el método enzimático, no son comparables.

Palabras clave: enfermedad renal crónica * creatinina plasmática * fórmulas asociadas * velocidad de filtración glomerular

Summary

In order to do early detection of chronic renal disease, many scientific societies have recommended to report a GFR estimate using a prediction equation associated with serum creatinine measurement, as a marker of renal function. Faced with the wide variety of available creatinine methodologies in this country, professionals have a dilemma: the choice of which method must be used to

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

quantify creatinine. The purpose of this study is to analyze whether the estimates of GFR using creatinine measures by different methods are comparable. Although no statistically significant differences between Cr quantified by Kinetic Jaffe method (JC), compensated kinetic Jaffe (JCCC) and enzymatic (ENZ) were observed, no good correlation was obtained between them. It was observed that the kinetic Jaffe method without compensation showed results that, being incorporated in equations that determine the GFR, left an unacceptable margin of error (a circumstance that was not observed in the JCCC). Conclusion: GFR estimated with formulas using creatinine measured by JC and JCCC compared to ENZ are not comparable.

Key words: chronic renal disease * plasma creatinine * associated formulas * glomerular filtration rate

Resumo

Visando detectar precocemente a doença renal crônica, muitas sociedades científicas têm recomendado incorporar aos relatórios de laboratório a velocidade de filtração glomerular (VFG) estimada por fórmulas associadas a creatinina plasmática (Cr) como marcador de função renal. Frente à variedade de metodologias disponíveis na Argentina, os bioquímicos se encontram frente ao dilema da seleção do método a utilizar para quantificar Cr. O objetivo deste trabalho é analisar se a VFG estimada por fórmulas a partir de Cr dosadas por diferentes métodos são comparáveis. Embora não se observassem diferenças estatisticamente significativas entre as Cr quantificadas pelos métodos Jaffé cinético (JC), Jaffé cinético com compensação (JCCC) e enzimático (ENZ), não foi obtida uma correlação adequada entre os mesmos. Observou-se que o método de Jaffe cinético sem compensação deu resultados de creatinina sérica, que ao se trasladarem para equações que determinam a VFG, deixaram uma margem de erro inaceitável (circunstância que não se observou de igual forma no JCCC). Conclusão: a VFG estimada por fórmulas a partir de Cr dosadas pelos métodos JC e JCCC, tomando como referência o método enzimático, não são comparáveis.

Palavras chave: doença renal crônica * creatinina plasmática * fórmulas associadas * velocidade de filtração glomerular

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un grave problema de salud pública mundial, afecta a una proporción importante de la población y su prevalencia aumenta cada año. Los datos provenientes del Registro Argentino de Diálisis Crónica (1) revelan que el número de pacientes con tratamiento renal sustitutivo se incrementa anualmente en aproximadamente un 3%.

La ERC definida como la reducción progresiva e irreversible del filtrado glomerular, cualquiera sea la causa que la originó, presenta varias fases o estadios (2), siendo el tratamiento renal sustitutivo la etapa final a la que llega una pequeña proporción de pacientes, ya que la mayoría fallece antes de llegar a diálisis o al trasplante, fundamentalmente por eventos cardiovasculares.

En el año 2002 la *National Kidney Foundation* (NKF) (3) a través de las guías K/DOQI, clasificó la enfermedad renal en 5 estadios en función de la velocidad de filtración glomerular (VFG) y del daño renal. De acuerdo a los criterios de K/DOQI, se entiende por ERC la presencia de un filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m² durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses o la presencia de lesión renal con o sin descenso de la VFG durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses.

La VFG se considera como el mejor índice para medir función renal, tanto en el estado de salud como de enfermedad (4). La filtración glomerular puede ser medida a través de la depuración de una sustancia exógena o endógena y corresponde al volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. Si bien la medición de la depuración de una sustancia exógena, como la inulina, se considera *gold-standard*, su aplicación no es fácil en la práctica clínica. Por otro lado, el *clearance* de creatinina (Cr), como parámetro endógeno, presenta limitaciones importantes en cuanto a la sobreestimación debido a la secreción tubular de Cr y al error en la recolección de orina de 24 h.

Otra opción para evaluar la VFG, recomendada por muchas sociedades científicas, es la utilización de fórmulas que permiten estimarla empleando la concentración de Cr plasmática y algunas variables demográficas y antropométricas (sexo, edad, peso, talla y etnia).

Existen numerosas ecuaciones que permiten estimar la VFG. Las más conocidas son las ecuaciones de Cockcroft-Gault (5) (actualmente en desuso) y la del Estudio *Modification of the Diet in Renal Disease* (MDRD) (6), siendo la más utilizada la ecuación abreviada de la fórmula con 4 variables (MDRD-4).

Debido a la importancia de la detección precoz de la enfermedad renal, que puede permanecer oculta y pa-

sar desapercibida durante años, el *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos formó un grupo de trabajo que elaboró el programa conocido como NKDEP (*National Kidney Education Program*). El NKDEP sugiere usar una de las dos versiones de cuatro variables (Cr sérica o plasmática, edad, sexo y raza) de la ecuación MDRD, dependiendo de si los métodos de determinación de la creatinina están estandarizados o no (7) (8). El NKDEP promueve informar la VFG de manera rutinaria, junto al valor de Cr sérica en pacientes mayores de 18 años teniendo en cuenta los criterios de exclusión (9). A partir de allí muchas sociedades y entidades científicas han realizado la misma recomendación.

Recientemente el grupo CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) publicó una nueva ecuación de estimación de la VFG (10). La ecuación CKD-EPI, como se la denominó, mejoró los resultados en cuanto a exactitud y precisión de la ecuación de elección actual MDRD-IDMS (*Modification of Diet in Renal Disease-Isotopic Dilution Mass Spectrometry*) en especial para valores de VFG superior a 60 mL/min/1,73 m².

La Sociedad Argentina de Nefrología, la Asociación Bioquímica Argentina y la Fundación Bioquímica Argentina en conjunto, elaboraron un "Documento Multidisciplinario para la Detección Precoz de la ERC" (11). Entre otras cosas, sugieren la incorporación de la estimación de la VFG al informe del laboratorio, dejando a criterio del bioquímico la incorporación rutinaria de la misma o sólo en casos de solicitud de *clearance* de Cr.

Junto con la sugerencia de incorporación de la estimación de la VFG, de manera rutinaria en los informes de laboratorios, NKDEP promovió un programa de estandarización de Cr para reducir las variaciones interlaboratorio en su medición y así mejorar la exactitud de la estimación de la VFG. Esta iniciativa ha sido muy exitosa y prácticamente todos los métodos de los principales fabricantes de Norteamérica y otras regiones comercializan productos con calibración trazable al método de referencia (12), lo que contribuyó a la armonización de los valores de VFG entre distintos laboratorios.

Por el contrario, en Argentina existen varios métodos para medir la creatinina sérica y muy pocos son trazables al método de referencia, por lo que el bioquímico se encuentra frente a un problema crítico como es la amplia variedad de métodos disponibles para cuantificar Cr y la falta de estandarización en la mayoría de ellos. Todo esto convierte a la Cr en un parámetro limitante para incorporar la estimación de VFG de manera rutinaria en los informes de laboratorio.

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el desempeño analítico de dos métodos cinéticos empleados para la determinación de Cr plasmática respecto de un método enzimático trazable al método de referencia y estudiar si las VFG estimadas por diferentes fórmulas y obtenidas a partir de diferentes métodos de determinación de Cr, son comparables.

Materiales y Métodos

Se procesaron las muestras plasmáticas obtenidas en ayunas, por la mañana, de 52 pacientes ambulatorios que concurren al Laboratorio Central del Hospital Municipal de Bahía Blanca. La población en estudio incluyó adultos con edades comprendidas entre 27 y 78 años (edad media 53 años), de los cuales 21 (40%) fueron mujeres y 31 (60%) hombres.

La sangre obtenida se recolectó en tubos comerciales con heparina.

La cuantificación de Cr se realizó por tres métodos:

- Jaffé cinético (JC) en un autoanalizador Metrolab 2100 (Buenos Aires, Argentina). Coeficiente de variación (CV): 5,8%.
- Jaffé cinético con compensación del blanco (JCCC) en un autoanalizador Advia 1200 (Siemens, Alemania). CV: 4,8%.
- Enzimático (ENZ) (Creatinina desaminasa/GLDH de Siemens) trazable al método de referencia. CV: 1,8%.

Con los valores obtenidos y los datos de edad y sexo de cada paciente se estimó la VFG a través de las ecuaciones MDRD-4 abreviada (según la trazabilidad del método) y CKD-EPI.

Todos los parámetros bioquímicos utilizados en este estudio participaron en programas de control interno y externo de calidad y superaron, en todos los casos, las especificaciones de calidad analítica recomendadas para cada uno de ellos.

Los datos obtenidos fueron descriptos usando medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Esas medidas se compararon utilizando la prueba de *t* de Student para variables cuantitativas apareadas. Se realizó el análisis de correlación de Pearson y regresión lineal. El método de Bland-Altman fue utilizado para estudiar la similitud de los resultados obtenidos con las creatininas. Se calculó el índice Kappa para determinar la concordancia entre los métodos en estudio. Los datos se analizaron con un programa Statistical Package for Social Science para Windows 15.0. El valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

COMPARACIÓN DE Cr PLASMÁTICAS CUANTIFICADAS POR TRES MÉTODOS

Los valores promedios obtenidos de Cr por los diferentes métodos (JC $1,56 \pm 1,05$ mg/dL, JCCC: $1,43 \pm 1,42$ mg/dL, ENZ.: $1,44 \pm 1,43$ mg/dL) no resultaron estadísticamente diferentes entre sí. En la Tabla I se muestran los valores de *p* para la prueba *t* de Student

Tabla I. Comparación entre valores de creatinina sérica obtenidos por tres métodos diferentes. Estudio de correlación.

Métodos de Cr	p test t Student	Coeficiente PEARSON	REGRESIÓN LINEAL		R ²
			Intercepto a (IC 95 %)	Pendiente b (IC 95 %)	
JC vs ENZ	0,130	0,933	0,576 (0,424, 0,727)	0,687 (0,612, 0,762)	0,87
JCCC vs ENZ	0,684	0,990	0,14 (-0,067, 0,095)	0,982 (0,942, 1,022)	0,98

JC: Jaffe cinético; JCCC: Jaffé cinético con compensación; ENZ: enzimático.

de muestras apareadas, los coeficientes de correlación de Pearson y las regresiones lineales. Como se puede observar, en el análisis de regresión de la comparación de los métodos JCCC y ENZ, el intercepto **a** es casi 0 y el intervalo de confianza del 95% contiene al 0, la pendiente **b** es cercana a 1 y el intervalo de confianza 95% contiene al 1, lo cual no ocurrió al comparar JC y ENZ, demostrando buena correlación entre JCCC y ENZ.

COMPARACIÓN DE VFG ESTIMADA POR FÓRMULA MDRD-4 UTILIZANDO DIFERENTES MÉTODOS DE Cr

El valor medio de VFG obtenido por MDRD-4 cuando la Cr se determinó por JC (76 ± 37 mL/min por $1,73$ m²) fue distinto al que se obtuvo por ENZ (103 ± 70 mL/min por $1,73$ m²); por el contrario, los valores medios de VFG empleando el método JCCC (108 ± 86 mL/min por $1,73$ m²) y ENZ no fueron estadísticamente diferentes.

En la Tabla II se observan los valores de *p* para la prueba *t* de Student de muestras apareadas, los coefi-

cientes de correlación de Pearson y las regresiones lineales para la comparación de VFG estimadas por MDRD-4. Nuevamente se observó mejor correlación entre las estimaciones por MDRD-4 cuando se utilizaron los métodos JCCC y ENZ para dosar las Cr plasmáticas.

El análisis de concordancia (Figura 1) mostró un límite superior de 42,72 y un límite inferior de -98,14 con una media de las diferencias de -27,21 cuando se compararon JC y ENZ y un límite superior de 115,24 y un límite inferior de -105,17 con una media de las diferencias de 5,04 cuando se compararon JCCC y ENZ (Figura 2), indicando mejor relación entre JCCC y ENZ.

El índice *kappa* demostró mejor concordancia entre la VFG estimada por MDRD-4 cuando se emplearon los métodos JCCC y ENZ (Tabla II), de tal manera que si un laboratorio trabaja con JC y otro con ENZ, sólo coincidirán en sus resultados el 48,9% de las veces, en cambio si uno de ellos emplea el método JCCC coincidirá con el ENZ en 61,4% de los resultados.

Tabla II. Comparación entre las velocidades de filtración glomerular estimadas por MDRD-4 con creatininas obtenidas por tres métodos diferentes. Estudio de correlación y concordancia.

COMPARACIÓN VFG por MDRD-4	p test t Student	Coeficiente PEARSON	REGRESIÓN LINEAL		kappa
			Intercepto a (IC 95%)	Pendiente b (IC 95%)	
JC vs ENZ	0,000	0,667	38,9 (24,89, 52,92)	0,355 (0,242, 0,468)	0,489
JCCC vs ENZ	0,541	0,729	16,56 (-12,90, 46,03)	0,888 (0,652, 1,125)	0,614

JC: Jaffe cinético; JCCC: Jaffé cinético con compensación; ENZ: enzimático.

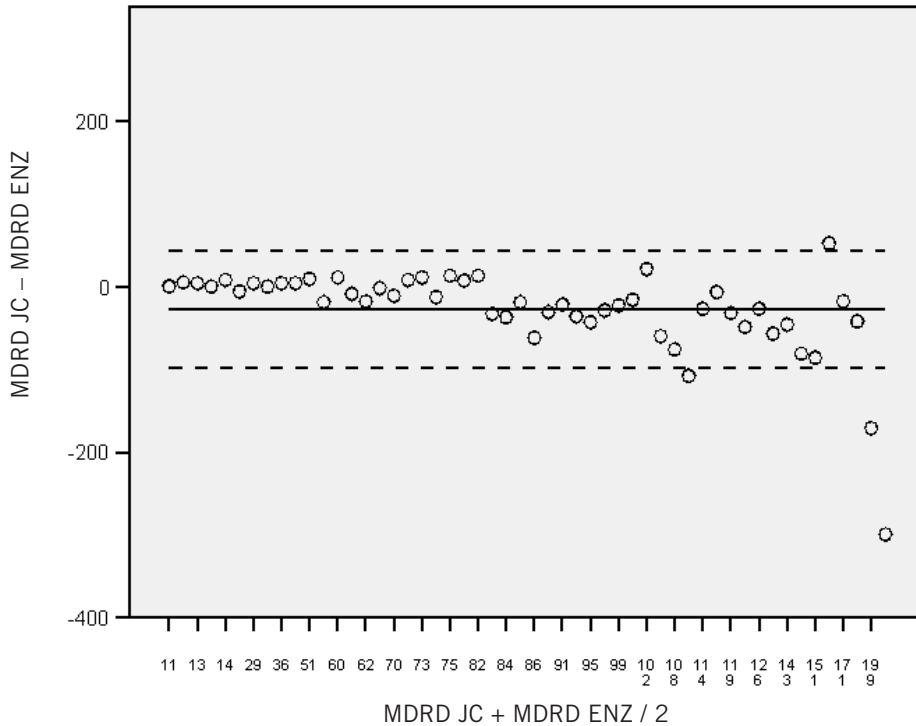


Figura 1. Gráfico de Bland Altamn para la estimación de la velocidad de filtración glomerular por MDRD-4 calculada utilizando dos métodos de creatinina diferentes: jaffé cinético (JC) y enzimático (ENZ.). En el eje Y se muestra la diferencia entre la estimación MDRD con JC y con ENZ. En el eje X se muestra el promedio de las estimaciones según cada método. Media: -27,71; IC 95% para las diferencias (-98.14-42,72)

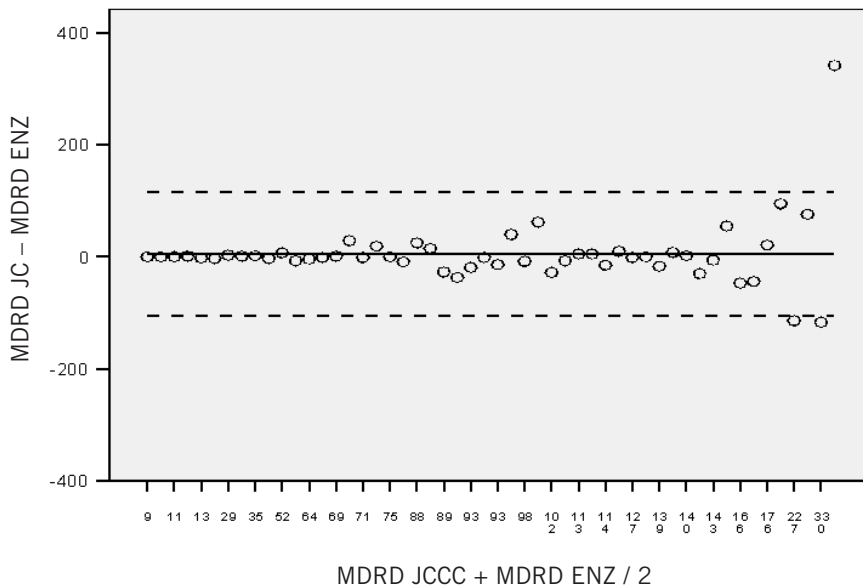


Figura 2. Gráfico de Bland Altamn para la estimación de la velocidad de filtración glomerular por MDRD-4 calculada utilizando dos métodos de creatinina diferentes: Jaffé cinético con compensación (JCCC) y enzimático (Enz.). En el eje Y se muestra la diferencia entre la estimación MDRD con JCC y con Enz. En el eje X se muestra el promedio de las estimaciones según cada método. Media: -5.04; IC 95% para las diferencias (105,17- 115,24)

Tabla III. Comparación entre las velocidades de filtración glomerular estimadas por CKD-EPI con creatininas obtenidas por dos métodos diferentes. Estudio de correlación.

VFG por CKD-EPI Según las Cr obtenidas por	p	PEARSON	REGRESIÓN LINEAL	
			Intercepto a (IC 95%)	Pendiente b (IC 95%)
JCCC vs ENZ	0,663	0,911	6,76 (-5,431, 18,95)	0,94 (0,818, 1,059)

JCCC: Jaffé cinético con compensación; ENZ: enzimático

COMPARACIÓN DE VFG ESTIMADA POR FÓRMULA CKD-EPI UTILIZANDO DIFERENTES MÉTODOS DE Cr

Las medias de VFG estimadas por fórmulas CKD-EPI utilizando los métodos JCCC y ENZ no presentaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla III).

El análisis de concordancia para la población total mostró un límite inferior de -46,91 y un límite superior de +49,22, con una media de las diferencias de 1,15 (Figura 3).

Con esta ecuación se observó mejor concordancia en todo el rango de VFG.

Discusión y Conclusiones

La incidencia y la prevalencia de la ERC se han incrementado en los últimos años. Los efectos devastadores de esta enfermedad están asociados al desarrollo de en-

fermedad cardiovascular, principal causa de muerte de la ERC, por esta razón la detección precoz de esta patología es fundamental para minimizar su progresión a estadios avanzados.

Una de las maneras de detectar precozmente esta enfermedad es medir la VFG como parámetro indicador de función renal, por ejemplo a través del clearance de Cr. Otra opción, recomendada por las sociedades científicas del mundo, es estimarla mediante ecuaciones, siempre que la población en cuestión no tenga los criterios de exclusión que contempla cada fórmula.

El parámetro limitante para la obtención de la VFG estimada es la Cr, debido a su gran variabilidad biológica. En varios países, entre ellos Argentina, se agrega una importante variabilidad analítica como consecuencia de la variedad de métodos y marcas disponibles para cuantificar dicho analito y la falta de estandarización, lo que diversifica aún más los resultados de la VFG.

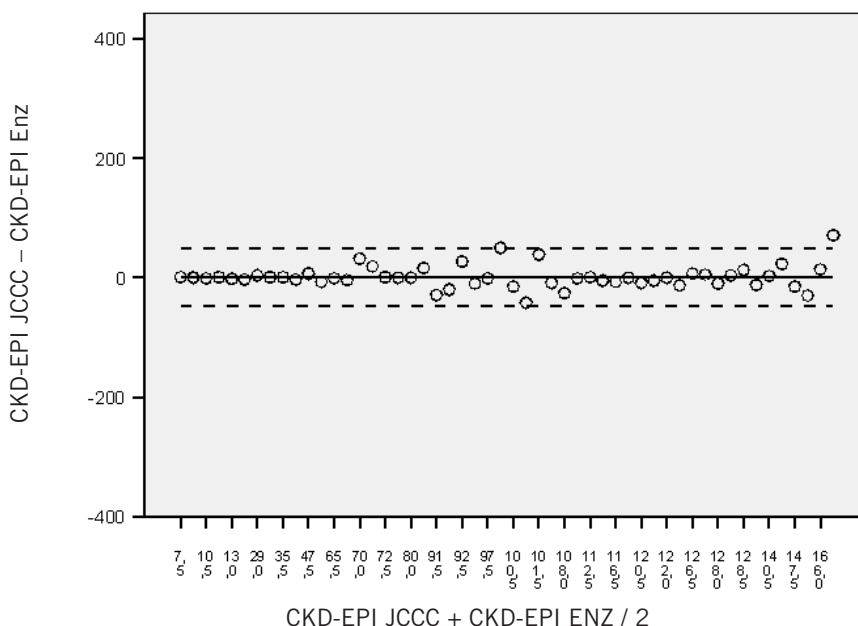


Figura 3. Gráfico de Bland Altman para la estimación de la velocidad de filtración glomerular por CKD-EPI calculada utilizando dos métodos de creatinina diferentes: Jaffé cinético con compensación (JCCC) y enzimático (Enz.). En el eje Y se muestra la diferencia entre la estimación CKD-EPI con JCC y con ENZ. En el eje X se muestra el promedio de las estimaciones según cada método. Media: -1,15, IC 95% para las diferencias (-46,91-49,22)

Si bien en Argentina existe concientización sobre la necesidad de estandarización de la Cr, aún no existen normativas que exijan a los fabricantes de productos para diagnóstico *in vitro* comercializar Cr trazables al método de referencia, por lo que se observan importantes dispersiones de valores según el método utilizado.

El método JC es uno de los más utilizados en los laboratorios clínicos argentinos debido a su bajo costo y dado que se puede desarrollar tanto en forma manual como adaptarse a cualquier autoanalizador.

El método JCCC es comercializado por pocos fabricantes y no puede adaptarse a todos los autoanalizadores.

El método ENZ es específico, está estandarizado y es trazable al método de referencia, se puede utilizar en forma manual o adaptarse a cualquier sistema automatizado pero tiene un costo superior a los otros métodos.

Si bien la falta de correlación adecuada entre los distintos métodos para dosar Cr observada en este trabajo sugeriría la necesidad de la adopción de un método patrón para la creatinemia, las diferencias entre ellos no resultaron estadísticamente significativas, e incluso, entre JCCC y ENZ, fueron casi inexistentes. Esta situación se sostuvo en la comparación de las ecuaciones entre JCCC y ENZ y se reprodujo con los diferentes tratamientos estadísticos y en las 2 ecuaciones de estimación evaluadas (MDRD y CKD-EPI) como resulta esperable, ya que al ser la Cr plasmática el determinante central del nivel de VFG, son sus modificaciones (o la ausencia de ellas) lo que generará las alteraciones en las fórmulas empleadas. Por el contrario, se observó que el método de JC provee resultados de Cr plasmática que al trasladarse a ecuaciones que determinan la VFG, dejaron un margen de error inaceptable.

El análisis estadístico de este trabajo revela que las VFG, estimadas por diferentes fórmulas y obtenidas a partir de Cr dosadas por método JCCC, son comparables al método ENZ (trazable al método de referencia), sin embargo, del estudio de concordancia (índice κ), se desprende que sólo existiría una coincidencia en el 61,4% de los resultados de VFG obtenidas por dichos métodos, esto implica que más del 30% de los resultados no serían intercambiables, por ejemplo, entre dos laboratorios que procesan creatininas por JCCC y ENZ. Peor aún, cuando el método utilizado para determinar Cr plasmática fue JC se observó que se introduce en las ecuaciones de VFG un importante error y baja concordancia, lo que lo convierte en un método poco confiable para ser utilizado con la finalidad de evaluar la función renal a través de fórmulas de estimación asociadas a Cr plasmática.

La conclusión de este trabajo, en el que se evaluó por comparación el desempeño de dos métodos cinéticos para la determinación de creatinemia y su comportamiento en diferentes ecuaciones y bajo distintos tratamientos estadísticos, es que no existe entre los mismos, una correlación aceptable. No caben dudas de la importancia y utilidad de la incorporación sistemática

de la estimación de la VFG al informe del laboratorio pero es fundamental unir esfuerzos para que todos los laboratorios informen datos comparables.

CORRESPONDENCIA

DRA. GRACIELA PENNACCHIOTTI
Universidad Nacional del Sur
San Juan 670
8000 BAHÍA BLANCA, Argentina
E-mail: grapen@uns.edu.ar

Referencias bibliográficas

1. Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bisignano L, Soratti M, Hansen Krogh D, *et al.* Registro Argentino de Diálisis Crónica 2008. Informe 2010. Disponible en: www.incucai.gov.ar/docs/otros.../registro_arg_dialisis0405.pdf (Fecha de acceso 25 de marzo de 2011).
2. Soriano S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2004; 14: 27-35.
3. Levey A, Coresh J, Balk E, Ananías T, Kausz M, Levin M, *et al.* National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
4. Smith HW. Diseases of the kidney and urinary tract, In *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York: Oxford Univ Press; 1951.p. 836-87.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
6. Levey A, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
7. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Classifying kidney problems: can we avoid framing risks as diseases? *BMJ* 2004; 329: 912-5.
8. IDMS-Traceable MDRD Study Equation. Disponible en: http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/idms_con.htm. (Fecha de acceso 15 de mayo de 2006).
9. Gracia S, Montañes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco A, *et al.* Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006; 26 (6): 658-65.
10. Levey A, Steven L, Schmid C, Zhang Y, Castro A, Feldman H, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
11. Alles A, Fraga A, García R, Gómez A, Greloni G, Inserra F, *et al.* Detección precoz de enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario. *Acta Bioquím Clín Latam* 2010; 44 (3): 377-84.
12. eGFR: The Test | Estimated Glomerular Filtration Rate. Disponible en: http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/estimate_report_gfr.htm#references#references. (Fecha de acceso 20 de marzo de 2011).

Aceptado para su publicación el 3 de enero de 2012