

Evaluación de la función renal en adultos mayores

JORGE VEGA^{1,2}, JUAN PABLO HUIDOBRO E.^{2,3}

Evaluation of kidney function in older adults

The evaluation of renal function in older adults is usually carried out with a creatinine clearance or an estimation of glomerular filtration rate using formulas such as Cockcroft-Gault, MDRD or CKD-EPI. The results obtained with these formulas are often regarded as equivalent. However, in adults older than 70 years, the Cockcroft-Gault formula frequently underestimates the glomerular filtration rate with respect to reference methods and the MDRD formula overestimates it. CKD-EPI has a more unpredictable behavior. This leads to erroneously classifying patients in the stages of chronic kidney disease (CKD), artificially increasing the prevalence of this condition, overloading health systems and generating emotional disorders in patients mistakenly classified as carriers of CKD. Also, when kidney function is overestimated, CKD patients are prevented from receiving the treatments appropriate for their condition. In recent years, new formulas have been proposed (FAS, BIS) with a greater accuracy to estimate glomerular filtration rate in older adults. This review describes the behavior of these formulas in a significant number of older adults, from various countries, and proposes using those equations with the best performance in older adults.

(Rev Med Chile 2021; 149: 409-421)

Key words: Aged; Creatinine; Kidney Diseases; Glomerular Filtration Rate; Renal Insufficiency, Chronic; Renal Insufficiency.

¹Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Viña del Mar, Chile.

²Servicio de Medicina Interna, Sección de Nefrología, Hospital Naval A. Nef. Viña del Mar, Chile.

³Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

No hubo fuente de apoyo financiero.

Recibido el 14 de mayo de 2020, aceptado el 2 de noviembre de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Jorge Vega Stieb
5 Norte 1035, Viña del Mar, Chile.
jvegastieb@gmail.com

La edad se asocia a un deterioro en la función renal que resulta del desgaste fisiológico sufrido a lo largo de la vida. Se ha comprobado que la velocidad de filtración glomerular (VFG) declina entre 0,8 y 1,0 ml/min/1,73 m² por año a partir de los 30 o 40 años^{1,2}. Datos de donantes renales muestran que individuos entre los 65 y 69 años han perdido alrededor de 25% de los nefrones en relación con los de 18-29 años³. Ello hace que tengan mayor susceptibilidad a un daño renal agudo secundario a episodios isquémicos o sustancias tóxicas⁴.

La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en adultos mayores (AM) es alta, constituyendo un problema de salud pública⁵⁻⁸. La presencia de una ERC es un marcador de mayor riesgo de muerte, enfermedades cardiovasculares y de progresión hacia la falla renal^{9,10}.

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus están entre las patologías de mayor prevalencia en AM. Como ambas constituyen un factor de riesgo para desarrollar una ERC, cada vez es más frecuente que se solicite una determinación de creatinina sérica (SCr) y que con su resultado se estime la función renal, empleando las fórmulas más conocidas, como Cockcroft-Gault (C.G), MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) y CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*); o que se solicite un *clearance* de creatinina en una recolección de orina de 24 horas (ClCr/24h)¹¹⁻¹³.

Los laboratorios clínicos, al realizar la determinación de SCr, frecuentemente informan la VFG estimada (eVFG). Ello, a pesar de que las guías clínicas recomiendan no utilizar las fórmulas en edades extremas, dietas vegetarianas, desnutrición,

estados edematosos, ascitis, cirrosis hepática, obesidad, embarazo, injuria renal aguda, atrofia muscular grave o amputaciones^{14,15}.

Es frecuente que los médicos consideren equivalentes los resultados del ClCr/24h con los obtenidos mediante la estimación con las fórmulas mencionadas, y en base a ellos, estadifiquen a los pacientes en una de las categorías de ERC establecidas por KDIGO (*KidneyDisease: Improving Global Outcomes*), estableciendo el diagnóstico de insuficiencia renal crónica (IRC) cuando la VFG es menor a 60 ml/min/1,73 m² por más de 3 meses¹⁶.

En los últimos años, se ha cuestionado la utilización de estas ecuaciones para estimar la VFG en AM, dado que algunas veces la sobrestiman, impidiendo que se haga el diagnóstico de ERC y se tomen las medidas adecuadas para tratar esta condición, o más frecuentemente, que la subestimen, originando un aumento artificial en la prevalencia de ERC, originando sobrecarga asistencial sobre los sistemas de salud, aumento en el número de solicitudes de exámenes de evaluación y efectos emocionales en el paciente, al ser catalogado como portador de una IRC y temer requerir a futuro diálisis crónica^{4,17-19}.

La estimación adecuada de la VFG es importante para múltiples situaciones clínicas, pero particularmente relevante para la prescripción de medicamentos cuya eliminación es renal¹⁵. Una subestimación de la VFG puede originar la administración de dosis inapropiadamente bajas, con el potencial fallo terapéutico (p. ej.: antibióticos), mientras que una sobrestimación puede asociarse a la administración de dosis tóxicas²⁰. Esto ocurre frecuentemente en los AM, habiéndose comunicado que hasta 10% de los ingresos hospitalarios en mayores de 65 años se deben a reacciones adversas a medicamentos²¹.

Evaluación de biomarcadores de VFG en el adulto mayor

Si bien existen métodos de laboratorio de referencia para medir la VFG (*clearance* de inulina, iohexol, ¹²⁵I-iothalamato, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA), estos son laboriosos y costosos para ser empleados en clínica²²⁻²⁵. Es por esta razón que la VFG es habitualmente estimada a partir de biomarcadores cuya concentración sérica es inversamente proporcional a la VFG²⁶. De estos, los más utilizados son la creatinina y la cistatina

C, cuyo rendimiento en el AM analizaremos a continuación.

La creatinina es un producto metabólico de la creatina y la fosfocreatina, cuyos depósitos están en el músculo estriado. Su eliminación depende fundamentalmente de la filtración glomerular, por lo que sus niveles plasmáticos se elevan al existir una disminución de la VFG. Cuando está crónicamente elevada, permite establecer con seguridad que el paciente tiene una IRC. Sin embargo, cuando está en rangos normales, no asegura la normalidad de la VFG (insuficiencia renal oculta)^{20,27}. Los niveles de SCr comienzan a elevarse de manera significativa cuando, al menos, se ha perdido 50% de la VFG²⁷. Por ello la SCr no es un marcador sensible para diagnosticar una ERC²⁰. Esto es particularmente importante en los AM, cuya producción de creatinina es menor, en relación con su menor masa muscular²⁷⁻³⁰. También influye la dieta, ya que las concentraciones de creatinina descienden en los sujetos que ingieren pocas proteínas y se eleva frente a la ingesta de carne^{15,18,27,31,32}. A pesar de que el ClCr/24h disminuye con la edad en individuos sanos, ello no se asocia a un incremento de la SCr³³. Esto ocurre además de la disminución de su producción, por un manejo tubular renal diferente⁷.

Es importante conocer que la medición de la SCr con métodos colorimétricos sobreestima su valor real, ya que, además de detectar creatinina, detecta a otros cromógenos. Por ello, para utilizar la concentración de SCr en las fórmulas de estimación de la VFG deben usarse métodos de medición estandarizados (IDMS)^{24,27}. El no hacerlo, al utilizar un valor de SCr mayor que el real, producirá una estimación de la VFG menor.

La cistatina C (CysC) es un inhibidor de proteasa producida en todas las células nucleadas, siendo liberada al plasma por estas a una tasa constante. Es filtrada libremente a nivel glomerular y luego reabsorbida prácticamente en su totalidad en el túbulo proximal, donde es eficientemente catabolizada. Por lo tanto, sus concentraciones plasmáticas son dependientes de la filtración glomerular, teniendo una relación inversa con la VFG³⁴. Sus niveles plasmáticos, a diferencia de la creatinina, no están influidos por la masa muscular, dieta o raza, y están menos determinados por el género y la edad³⁵. Estas razones la hacen atractiva como biomarcador alternativo o complementario a la SCr para la estimación de la VFG.

Rol del *clearance* de creatinina en la estimación de la VFG en el adulto mayor

El ClCr/24h ha sido, por muchos años, la prueba más utilizada para estimar la VFG. Durante las últimas décadas, su solicitud se ha reducido por la utilización cada vez mayor de fórmulas para estimar la VFG, tanto por las recomendaciones internacionales como por su facilidad para realizarlas.

El ClCr/24h entrega valores superiores a los que entregan las mediciones con métodos de referencia. Ello se debe a que una proporción variable de la creatinina excretada en la orina lo ha sido por secreción tubular. La secreción tubular de creatinina aumenta con la edad y también con la reducción de la VFG²⁷. El ClCr/24h, más que una medición de la VFG, es realmente una prueba mixta, que incluye la depuración de creatinina tanto por los glomérulos como por los túbulos renales.

En 3 investigaciones efectuadas en 345 pacientes, 70 ambulatorios y 275 hospitalizados en salas de Geriátrica, con catéteres urinarios, con edades promedio de 85 años, se comparó el ClCr/24h con la eVFG mediante las ecuaciones de C.G y MDRD. Se encontró que la fórmula MDRD sobrestimaba la VFG entre 13 y 19 ml/min/1,73 m², produciendo un error en la clasificación de los pacientes en las etapas de ERC y en la proporción de pacientes con diagnóstico de IRC. La ecuación de C.G, en cambio, dio resultados muy similares al ClCr/24-h. Concluyeron que la fórmula MDRD no era apropiada para este tipo de pacientes^{15,21,29,30}.

El ClCr/24h en AM, especialmente en los pacientes ambulatorios, tiene dificultades en su ejecución (incontinencia urinaria, daño cognitivo, limitación funcional), contrario a lo que ocurre a la de sujetos más jóvenes, resultando muchas veces impracticable^{15,21}.

Evaluación de la VFG en el adulto mayor a partir de fórmulas

Desde hace años se ha propuesto estimar la VFG con fórmulas, para evitar los inconvenientes propios de la recolección de orina en 24 horas²². Las más conocidas son las de C.G, MDRD y CKD-EPI. Su desempeño ha sido evaluado en numerosos trabajos, comparándolas con métodos de referencia o entre ellas mismas. Los parámetros de comparación más frecuentemente usados son *bias* (promedio de las diferencias entre la VFG

estimada y la medida), precisión (la desviación estándar o rango intercuartílico del parámetro anterior) y la exactitud (el porcentaje de las estimaciones que caen dentro de un rango determinado, habitualmente 30%, de la VFG medida). Estas 3 ecuaciones no han sido suficientemente validadas para su uso en AM, por lo que pueden clasificarlos erróneamente como portadores de una ERC o como sanos desde el aspecto renal⁷.

En esta revisión se considerará lo más relevante del comportamiento de las ecuaciones clásicas, así como de otras aparecidas en los últimos años, respecto a su aplicación en la estimación de la VFG en mayores de 70 años (Tabla 1). Se seleccionaron para ello las publicaciones que contaron con, al menos, 50 pacientes, así como algunos artículos de revisión.

La ecuación más antigua en uso es la desarrollada por Cockcroft y Gault en Canadá, dada a conocer en 1976, y que se ocupa hasta la actualidad, especialmente porque es fácil recordarla y solo requiere aritmética básica¹¹. Es la más usada para el ajuste de drogas en pacientes con reducción de su función renal. Esta ecuación considera 4 variables: SCr, edad, peso y género. Lo que estima realmente es el ClCr/24h y no la VFG.

Fue desarrollada en 249 sujetos hospitalizados y con función renal estable y validada en 236 pacientes (96% hombres). De ellos, 59 (23,7%) tuvieron una edad de ≥ 70 años y 17 (6,8%) de > 80 años¹⁰. Es por ello que se ha cuestionado su validez para estimar la función renal en adultos mayores^{4,29}.

También se ha demostrado que la fórmula, al incorporar el peso corporal como reflejo de la masa muscular, sobrestima la VFG en sujetos obesos o edematosos²⁷. Con el aumento de la edad, la composición corporal cambia, disminuyendo la masa muscular y aumentando el tejido graso, resultando en una reducción de la masa magra en edades avanzadas. Se ha considerado discutible indexar la ecuación de C.G a la superficie corporal (que se calcula con peso y altura), dado que el peso ya está incluido en el desarrollo de la ecuación⁹.

Otro hecho importante es que el método utilizado para determinar la SCr empleado en el desarrollo de la fórmula es diferente a los utilizados actualmente (creatinina estandarizada por IDMS), por lo que los resultados obtenidos son diferentes. Una fórmula basada en la creatinina debe ser utilizada solo con el método de medición con que fue desarrollada⁴.

Tabla 1. Ecuaciones para estimar la velocidad de filtración glomerular

<p>BIS1 (Berlin Initiative Study): $= 3.736 \times \text{creatinina}^{-0,87} \times \text{edad}^{-0,95} \times 0,82$ (si es mujer)</p>
<p>BIS2: $= 767 \times \text{cistatina C}^{-0,61} \times \text{creatinina}^{0,4} \times \text{edad}^{-0,57} \times 0,87$ (si es mujer)</p>
<p>FAS (Full Age Spectrum): $= 107,3 / (\text{SCr}/\text{Q})$ [edad entre 2 y 40 años] $= 107,3 / (\text{SCr}/\text{Q}) \times 0,988^{(\text{edad}-40)}$ [edad > 40 años] Q = 0,7 (si es mujer \geq 20 años) y 0,90 (si es hombre \geq 20 años) Para conocer valor de Q en edades menores de 20 años ver referencia N° 23</p>
<p>Cockcroft-Gault: $= (140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} / 72 \times \text{creatininemia (mg/dl)} \times 0,85$ (si es mujer)</p>
<p>CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration) basada en creatinina:</p> <p><i>Raza blanca u otra:</i> Hombre (creatinina \leq 0,9 mg/dl): $= 141 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,441} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Hombre (creatinina > 0,9 mg/dl): $= 141 \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Mujer (creatinina \leq 0,7 mg/dl): $= 144 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Mujer (creatinina > 0,7 mg/dl): $= 144 \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$</p> <p><i>Raza negra:</i> Mujer (creatinina \leq 0,7 mg/dl): $= 166 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Mujer (creatinina > 0,7 mg/dl): $= 166 \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Hombre (creatinina \leq 0,9 mg/dl): $= 163 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$ Hombre (creatinina > 0,9 mg/dl): $= 163 \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$</p>
<p>CKD-EPI basada en cistatina C: Si cistatina C \leq 0,8 mg/L: $= 133 \times (\text{CysC}/0,8)^{-0,499} \times (0,996)^{\text{edad}} \times 0,932$ (si es mujer) Si cistatina C > 0,8 mg/L: $= 133 \times (\text{CysC}/0,8)^{-1,328} \times (0,996)^{\text{edad}} \times 0,932$ (si es mujer)</p>
<p>CKD-EPI basada en creatinina y cistatina C: Mujer (creatinina \leq 0,7 mg/dl y cistatina C \leq 0,8 mg/L): $= 130 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,248} \times \text{CysC}/0,8)^{-0,375} \times (0,995)^{\text{edad}} \times 1,08$ (si raza negra) Mujer (creatinina \leq 0,7 mg/dl y cistatina C > 0,8 mg/L): $= 130 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,248} \times \text{CysC}/0,8)^{-0,711} \times (0,995)^{\text{edad}} \times 1,08$ (si raza negra) Mujer (creatinina > 0,7 mg/dl y cistatina C \leq 0,8 mg/L): $= 130 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,601} \times \text{CysC}/0,8)^{-0,375} \times (0,995)^{\text{edad}} \times 1,08$ (si raza negra) Mujer (creatinina > 0,7 mg/dl y cistatina C > 0,8 mg/L): $= 130 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,601} \times \text{CysC}/0,8)^{-0,711} \times (0,995)^{\text{edad}} \times 1,08$ (si raza negra) Hombre (creatinina \leq 0,9 mg/dl y cistatina C \leq 0,8 mg/L): $= 135 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,207} \times \text{CysC}/0,8)^{-0,375} \times (0,995)^{\text{edad}} \times 1,08$ (si raza negra) Hombre (creatinina \leq 0,9 mg/dl y cistatina C > 0,8 mg/L): $= 135 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,207} \times \text{CysC}/0,8)^{-0,711} \times (0,995)^{\text{edad}} \times 1,08$ (si raza negra) Hombre (creatinina > 0,9 mg/dl y cistatina C \leq 0,8 mg/L): $= 135 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,601} \times \text{CysC}/0,8)^{-0,375} \times (0,995)^{\text{edad}} \times 1,08$ (si raza negra) Hombre (creatinina > 0,9 mg/dl y cistatina C > 0,8 mg/L): $= 135 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,601} \times \text{CysC}/0,8)^{-0,711} \times (0,995)^{\text{edad}} \times 1,08$ (si raza negra)</p>
<p>MDRD-6 (Modification of diet in Renal Disease Study Group) $= 170 \times \text{Creatinina}^{-0,999} \times \text{edad}^{-0,176} \times \text{BUN}^{-0,170}$ (mg/dl) \times albumina⁺ 0,318 (g/dl) \times 0,762 (si es mujer) \times 1,180 (si es afroamericano)</p>
<p>MDRD-4 (abreviada) $= 186 \times \text{creatinina}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 0,742$ (si es mujer) \times 1,21 (si es afroamericano)</p>
<p>MDRD-4 IDMS (estandarizada) $= 175 \times \text{creatinina}^{-1,154} \times \text{age}^{-0,203} \times 1,212$ (si afroamericano) \times 0,742 (si es mujer)</p>

En 9 publicaciones que comunicaron los resultados de comparaciones entre las fórmulas de C.G y MDRD o CKD-EPI o ambas, efectuadas en 10.018 pacientes de 78 años en promedio, provenientes de distintos países, demostraron invariablemente que la fórmula de C.G subestimaba

tanto el ClCr/24h medido, como las mediciones de VFG con métodos de referencia y las estimaciones de eVFG con MDRD y CKD-EPI^{4,9,15,20,21,29,33,36-38} (Tablas 2 y 3). Por ello se ha encontrado discutible seguir usando en la práctica clínica la fórmula de C.G en AM, estimándose que ella está obsoleta^{4,9}.

Tabla 2. Comunicaciones de comparaciones entre las fórmulas de estimación de la VFG y la VFG medida en adultos mayores

Comparaciones	Características de pacientes	Función renal	Resultados principales	Conclusiones	Ref
Entre ecuaciones CKD-EPI, LMR, FAS y BIS-1 con VFG medida con inulina	2.247 pacientes brasileños; edad promedio 71,5 ± 5 años (rango 65-90); 53% hombres; con función renal establecida o bajo sospecha, y previo o posterior a un trasplante renal	VFGm no reportadas, solo diferencias entre la VFG estimada y la medida con las 4 fórmulas mencionadas	Ninguna de las ecuaciones fue mejor que otra en el total de pacientes. Todas tuvieron limitaciones semejantes en la exactitud. Cuando la VFG fue < 45 ml/min/1,73 m ² en pacientes ≥ 75 años, las ecuaciones BIS-1 y LMR fueron más exactas	Cualquiera de las 4 ecuaciones puede usarse para pacientes de 65 años o más	22
Entre ecuaciones FAS, CKD-EPI y BIS-1 con VFG medida con <i>clearance</i> de inulina, iohexol o iotalamato.	1.764 adultos ≥ 70 años de Europa y EE. UU.; edad promedio 77,7 ± 5,5 en hombres y 77,1 ± 5,3 en mujeres; 53% hombres; con insuficiencia renal establecida o sospecha de ella	VFGm: 53,7 ± 21* en hombres y 57,7 ± 20,3* en mujeres. No entregan los valores de eVFG con las fórmulas; solo bias, precisión y exactitud de cada una	La ecuación FAS es más exacta que CKD-EPI en adultos mayores, especialmente si la VFG < 60 ml/min/1,73 m ²	La ecuación FAS es una alternativa a las ecuaciones CKD-EPI y BIS-1 en adultos mayores	24
Entre ecuaciones C-G, MDRD-4-IDMS, C1Cr 24/h y CKD-EPI con VFG medida con ⁵¹ Cr-EDTA endovenoso	782 pacientes en Francia; 65% hombres; edad promedio 72,8 ± 5,6 años (rango 65 a > 85); 87,8% con ERC	VFGm: 42,6 ± 17,3* eC1Cr-C-G: 41,6 ± 16,7* eVFG:MDRD: 43,5 ± 18,3* eVFG:CKD-EPI: 43,3 ± 19,1* C1Cr 24 h: 49,4 ± 20,6*	La ecuación de C-G subestima la VFG cuando se utiliza la creatinina estandarizada IDMS y es más inexacta que MDRD y CKD-EPI	Las ecuaciones CKD-EPI o MDRD deben preferirse en adultos mayores. La ecuación de C-G está obsoleta	4
Entre ecuaciones CKD-EPI y BIS1 con VFG medida con ⁵¹ Cr-EDTA endovenoso	609 pacientes en Francia; 95% caucásicos y 5% negros; 66% hombres; edad promedio 75,9 ± 4,4 años (rango 70-90); 95% con ERC	VFGm: 40,6 ± 16,8* eVFG CKD-EPI: 41,1 ± 17,9* eVFG BIS1: 39,9 ± 13,3*	Las ecuaciones CKD-EPI y BIS1 no tienen diferencias en cuanto a exactitud y bias respecto a la VFG medida	Ambas ecuaciones son similares en adultos mayores	51
Entre las fórmulas BIS-1, CKD-EPI y las mismas con cistatina. Comparación con VFG medida con iohexol	394 pacientes del Reino Unido ≥ 74 años; edad promedio 80 (rango:74-97); 48% hombres	VFGm: 53,4 (7,2-109)* eVFG:BIS-1: 49,5 (16,1-106)* eVFG:BIS-2: 51,5 (16,6-106)* eVFG:CKD-EPIcr: 57,0 (12-98,2)* eVFG:CKD-EPIcysc: 55,2 (13,6-98,7)* eVFG:CKD-EPI cr-cysc: 56,1 (12,5-105)*	Las ecuaciones BIS tienden a subestimar la VFG mientras que las CKD-EPI basadas en SCR la sobrestiman. BIS-1 y BIS-2 son más precisas y exactas que fórmulas CKD-EPI basadas en SCR	BIS-1 y BIS-2 tienen un buen desempeño en adultos mayores	53
Entre ecuaciones MDRD-4-IDMS, CKD-EPI con creatinina o cistatina con VFG medida con iohexol	394 pacientes ingleses (excluyen ancestros no europeos); edad promedio 80 años (rango 74-97); 48% hombres; reclutados en policlínicos de nefrología o la comunidad	VFGm: 53,4 (7,2-100,9)* eVGF:MDRD: 57,6 (13,3-156)* eVFG:CKD-EPIcr: 57,0 (12-98,2)* eVFG:CKD-EPIcysc: 55,2 (13,6-98,7)* eVFG:CKD-EPIcr-cysc: 56,1 (12,5-102,1)*	MDRD y CKD-EPI sobrestimaron la VFG. El bias de CKD-EPI basada en cistatina C fue menor. La exactitud de las fórmulas CKD-EPI que incluyen cistatina fue mejor	Las ecuaciones CKD-EPI fueron mejores que MDRD en adultos mayores	23
Entre ecuaciones MDRD-4-IDMS, CKD-EPI, BIS-1 y 3 asiáticas con VFG medida con ^{99m} Tc-DTPA	332 pacientes chinos; 62% hombres; edad promedio 70 años (rango 60-93); 100% con ERC	VFGm: 39,7* (rango: 23,7-116,6). No entregan las eVFG obtenidas con las fórmulas; solo bias, precisión y exactitud	Ninguna de las ecuaciones parece ser adecuada para la población de chinos con ERC. Ninguna tiene un nivel de exactitud > 70%. Todas clasifican erróneamente en las categorías de ERC a un porcentaje entre 39 y 57% de los pacientes	De las ecuaciones testeadas BIS-1 parece ser la mejor para pacientes chinos adultos mayores con ERC	5

Entre ecuación MDRD adaptada para chinos, CKD-EPI y 4 ecuaciones con cistatina. VFG medida con ^{99m} Tc-DTPA	288 pacientes chinos ≥ 60 años; mediana de edad 69 (64-75); 62% hombres; con o sin ERC.	VFGm: 63 (46-75)* eVFG MDRD: 66 (45-86)* eVFG CKD-EPI/cr: 61 (41-79)* eVFG CKD-EPI/cysc: 47,6 (30-65)* eVFG CKD-EPI/cr-cysc: 54 (34-70)*	Aunque las fórmulas con cistatina se desempeñan mejor que las con creatinina, en pacientes > 60 años con VFG < 60 ml/min/1,73 m ² no son muy exactas	Se requiere de nuevas fórmulas para adultos mayores	42
Entre MDRD-4, CKD-EPI y BIS-1 con VFG medida con <i>clearance</i> de inulina	224 pacientes ambulatorios franceses blancos > 70 años; edad 75 ± 4 años; 57% hombres	VFGm: 41,3 ± 17,3* eGFR MDRD: 48,9 ± 22,8* eGFR CKD-EPI: 48 ± 21* eGFR BIS-1: 45,58 ± 16,4*	La fórmula BIS-1 fue la más confiable para evaluar la GFR en pacientes añosos, especialmente en aquellos con ERC etapas 1-3. En los en etapa 4-5 CKD-EPI fue más exacta que BIS-1	De las 3 fórmulas BIS-1 es la más confiable en adultos mayores	6
Entre las fórmulas C-G, MDRD china, CKD-EPI, BIS-1 y fórmulas con cistatina. Comparación VFG con ^{99m} Tc-DTPA	218 pacientes chinos ≥ 75 años con ERC; mediana de edad 82 años (rango:75-96); 72% hombres	VFGm: 47,6 (3,0-135)* eCICr C-G: 37,4 (2,9-98)* eVFG MDRD: 53,7 (2,6-178)* eVFG CKD-EPI/cr: 47,2 (2,5-93)* eVFG CKD-EPI/cysc: 54,9 (5,1-119)* eVFG CKD-EPI/cr-cysc: 51,7 (3,9-103)* eVFG BIS1: 43,7 (5,3-89)* eVFG BIS-2: 48,4 (7-96)*	Las ecuaciones C-G y BIS-1 subestimaron la VFG y MDRD la sobrestimó. La ecuación CKD-EPI estimó correctamente la VFG. De las ecuaciones basadas en creatinina, BIS-1 fue la más exacta y C-G y MDRD las menos exactas	La ecuación BIS-2, que considera creatinina y cistatina es la mejor en pacientes chinos adultos mayores	38
Entre ecuaciones MDRD-4, CKD-EPI y BIS con VFG con <i>clearance</i> de iohexol endovenoso	95 pacientes ambulatorios de Brasil; 93% caucásicos y 7% negros; 30% hombres; edad promedio 85 ± 4 años (rango 80-97); independientes en actividades de vida diaria	VFGm: 55 ± 15* eVFG MDRD: 60 ± 19* eVFG CKD-EPI/cr: 57 ± 18* eVFG CKD-EPI/cysc: 48 ± 19* eVFG CKD-EPI/cr-cysc: 51 ± 17* eVFG BIS-1: 48 ± 12* eVFG BIS-2: 47 ± 12*	Las ecuaciones CKD-EPI y BIS que incluyen cistatina tuvieron el mejor desempeño en predecir la VFG Si la VFG es < 60 ml/min/1,73 m ² y no se cuenta con cistatina BIS-1 fue la de mejor desempeño	Las ecuaciones CKD-EPI y BIS pueden ser usadas en adultos mayores	41
Entre ecuación BIS-1 y VFG medida con el <i>clearance</i> de ^{99m} Tc-DTPA	74 pacientes caucásicos de Italia; edad promedio 76,3 ± 4,6 años; 62% hombres	No comunican la VFGm	El nivel de concordancia entre BIS-1 y la VFG medida es mayor que con las ecuaciones MDRD y CKD-EPI en pacientes de ≥ 70 años	Recomiendan la ecuación BIS-1 en pacientes ≥ 70 años	52
Entre MDRD-4- IDMS, CKD-EPI, ecuaciones con cistatina y con B2 microglobulina y VFG medida con <i>clearance</i> de inulina	66 pacientes canadienses con ≥ 50 años de antigüedad de diabetes tipo 1, pareados por edad y sexo con 73 controles no diabéticos; edades ≥ 65 años; 45% hombres	En diabéticos tipo 1: VFGm: 104 ± 18* eVFG MDRD: 87 ± 19* eVFG CKD-EPI/cr: 86 ± 15* eVFG CKD-EPI/cysc: 75 ± 23* eVFG CKD-EPI/cr-cysc: 81 ± 19*	Todas las ecuaciones subestiman la VFG en diabéticos tipo 1 adultos mayores con buena función renal	Se necesitan mejores ecuaciones para estimar la VFG en adultos mayores con buena función renal.	43.
Entre la ecuación MDRD-6, C.G, Waiser y VFG medida con <i>clearance</i> urinario de iohexol	52 pacientes suecos ≥ 70 años (rango:70-110; edad promedio 82,3; 62% hombres; sujetos ambulatorios voluntarios	VFGm: 67,7 ± 10,8* eVFG MDRD: 60,1 ± 11,8* eVFG C-G: 46,2 ± 11,3* eVFG Waiser: 63,8 ± 11,1*	La función renal estimada con la fórmula de C-G subestima en mayor proporción que MDRD	Debe preferirse la ecuación MDRD sobre la de C-G en adultos mayores.	33

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; LMR: *Lund-Malmö Revised*; FAS: *Full Age Spectrum*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; BIS1: *Berlin Initiative Study*; *ml/min/1,73 m²; C-G: *Cockcroft-Gault*; IDMS: *isotope-dilution mass spectrometry*; VFGm: Velocidad de filtración glomerular medida; VFG: Velocidad de filtración glomerular; ^{99m}Tc-DTPA: Tecnecio 99 ácido-dietileno-triamino-pentaacético; ERC: Enfermedad renal crónica; CKD-EPI/cr-cysc: Fórmula que incluye creatinina y cistatina C; CKD-EPI/cysc: Fórmula que incluye creatinina y cistatina

Tabla 3. Comparación entre ecuaciones para estimar la VFG en adultos mayores sin medición de la VFG con métodos de referencia

Comparaciones	Características de pacientes	Función renal	Resultados principales	Conclusiones	Ref
Entre las fórmulas MDRD-4-IDMS y CKD-EPI.	660.000 pacientes en atención primaria en el Reino Unido	eVFG no especificadas en el artículo	En sujetos < 70 años la ecuación CKD-EPI reduce la prevalencia de ERC, en > 70 años la aumenta al estimar la VFG en un valor más bajo que MDRD-4	Las 2 fórmulas no funcionan igual en pacientes añosos	49
Entre MDRD-4-IDMS y CKD-EPI	97.554 individuos \geq 60 años atendidos en atención primaria de Barcelona durante 1 año; edad 70 (65-77); 42,7% hombres	En > 70 años: eVFG MDRD: 73,1 (60,6; 86)* eVFG CKD-EPI: 74,0 (60,5;84,5)*	CKD-EPI disminuye la prevalencia de insuficiencia renal, especialmente en menores de 70 años	No existen grandes diferencias entre las fórmulas en > 70 años	50
Entre las fórmulas MDRD-6, MDRD-4 y C-G	7747 pacientes italianos hospitalizados en salas de medicina o geriatría \geq 65 años; edad promedio 77,8 años (rango:65-104); 48,8% de hombres	ClCr 24h C-G: 51,2 \pm 21,3 * eGFR MDRD-6: 54,9 \pm 19,8 * eGFR MDRD-4: 64,7 \pm 24,2 *	Las estimaciones con MDRD-6, MDRD-4 y C-G a nivel individual difieren significativamente en adultos mayores	Las 3 fórmulas no son intercambia-bles en pacientes añosos	20
Entre las fórmulas CKD-EPI, FAS y BIS-1	2257 pacientes caucásicos europeos ambulatorios (italianos, austriacos, suecos, holandeses, españoles, alemanes, polacos) e israelitas > 75 años; edad promedio 80,3 \pm 4,1 años; 44,6% hombres	eVFG CKD-EPI: 63,8 \pm 19,4* eVFG FAS: 55,0 \pm 17,3* eVFG BIS-1: 54,6 \pm 15,2*	Las ecuaciones BIS-1 y FAS estimaron la eVFG prácticamente igual, no así CKD-EPI que sobrestimó la eVFG respecto a ellas e hizo que se clasificara a un mayor número de pacientes en una etapa de ERC menos severa	La ecuación CKD-EPI no es intercambiable en pacientes mayores con las ecuaciones FAS y BIS-1	54
Entre ecuaciones MDRD-4-IDMS, CKD-EPI y BIS-1	1753 pacientes chinos, 966 de > 100 años y 787 entre 80 y 100 años; edad promedio 94,9 \pm 9,4 años; 28% hombres; 40% con enfermedades crónicas	VFG calculada con las 3 fórmulas no disponible en el artículo. Entrega los porcentajes de pacientes estadificados en las categorías de ERC según la ecuación utilizada	La ecuación MDRD tiene a sobrestimar la VFG al compararla con las ecuaciones CKD-EPI y BIS1 en sujetos añosos, especialmente en centenarios. Las diferencias son mayores en mujeres. CKD-EPI es la ecuación "más pesimista" para clasificar en las etapas de ERC	Estas 3 ecuaciones no son intercambiables en adultos mayores	48
Entre MDRD-4-IDMS, CKD-EPI y BIS-1	600 pacientes españoles > 85 años; edad promedio 87 (rango: 85-98); 45% hombres	eGFR MDRD: 42,4* eGFR CKD-EPI: 40,0* eGFR BIS-1: 36,9*	En personas > 85 años las ecuaciones no son intercambia-bles. BIS1 estima valores de VFG más bajos y aumenta la prevalencia de ERC	Las 3 fórmulas no son intercambia-bles en adultos mayores	1

Entre las fórmulas C-G no estandarizada (#), MDRD-4-IDMS y CKD-EPI	562 pacientes holandeses de 85 años; 33% hombres	eClCr 24/h C-G: 43 (37-51) [#] eVFG MDRD: 58 (49-68) [*] eVFG CKD-EPI: 53 (46-62) [*]	En sujetos > 70 años la ecuación de C-G da estimaciones de la VFG más bajas que MDRD-4 y CKD-EPI e incrementa la prevalencia de IRC	Las 3 fórmulas no son intercambia- bles en adultos mayores	9
Entre MDRD-6 y C-G no estandarizada	366 pacientes franceses hospi- talizados; edad 86,2 ± 6,6 años (rango:70-107); 33% hombres	eGFR MDRD: 75,6 ± 32,6 [*] eClCr C-G: 45,9 ± 21,9 [#]	La fórmula de C-G clasifica a los pa- cientes en etapas más avanzadas de ERC y de IRC que la fórmula la MDRD	La fórmula MDRD-6 estima una VFG mayor que la ecuación C-G	37
Entre ecuaciones C-G corregido por área corporal, Jelliffe y MDRD-6 con clearance de creatinina de 24 h	154 adultos ≥ 80 años de Israel; edad promedio 86,7 ± 5,3 años; 50% hombres; hospitalizados en salas de geriatría de agudos y con catéteres urinarios	ClCr/24 h medido 45,1 ± 25,6 [#] No entrega datos de las estimacio- nes del ClCr/24 h y de la eVFG con las ecuaciones	Solo el 9% de las estimaciones de las estimaciones con las ecuaciones de Jelliffe y C-G y 17% con MDRD-6 estuvieron entre - 10% a + 10% del valor del clearance de creatinina medido	Estas ecuaciones no son apropiadas para estimar la VFG en este tipo de pacientes	15.
Entre ecuaciones MDRD-4 y C-G con ClCr/24 h medido	121 pacientes franceses hospitali- zados en un servicio de geriatría; 46% hombres; edad promedio 86 ± 7 años (rango: 72-100); 16% postrados; múltiples enfermedades crónicas; todos con catéter urinario transitorio o permanente	ClCr/24 h: 43,8 (34-61) [#] ClCr/24 h: 49 (36-62) [*] eClCr C-G: 40,9 (31-53) [#] eClCr C-G: 44,7 (34-58) [*] eVFG MDRD: 68 (57-87) [*]	La ecuación MDRD sobrestima la VFG y la ecuación de C-G la subesti- ma clasificando erróneamente en las etapas de ERC a los pacientes	En adultos mayo- res hospitalizados la ecuación MDRD sobrestima el ClCr/ 24 h	29.
Entre ecuación MDRD-4 y C-G estandarizada	100 pacientes polacos ≥ 65 años (rango:65-111); edad promedio 88,3 ± 14,7 años; 21% hombres; participantes en estudio de salud en ancianos	eGFR MDRD: 76 ± 24 [*] eClCr C-G: 67,9 ± 18,6 [*]	Los valores estimados con MDRD son más altos que los estimados por C-G en adultos mayores	Ambas fórmulas no son equiva- lentes en adultos mayores	36.
Entre Cl Cr 24/h, MDRD-4-IDMS y C-G estandarizada	70 pacientes españoles ambula- torios ≥ 75 años; edad promedio 82,9 ± 5,7 años (rango: 75-95); 38% hombres	ClCr 24/h: 56,6 ± 22,8 [*] eGFR MDRD: 69,8 ± 18,5 [*] eClCr 24/h C-G: 54,3 ± 15,2 [*]	Las estimaciones de la función renal con las ecuaciones C-G y MDRD no son intercambia bles en adultos mayores	Las 2 fórmulas no son intercambia- bles en adultos mayores	21.

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; FAS: *Full Age Spectrum*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; BIS-1: *Berlin Initiative Study*; *ml/min/1,73m²; C-G: *Cockcroft-Gault*; IDMS: *Isotope-dilution mass spectrometry*; eVFG: Velocidad de filtración glomerular estimada; VFG: velocidad de filtración glomerular; eClCr: Clearance de creatinina estimado; [#]ml/min; ClCr/24 h: clearance de creatinina 24 h; ERC: Enfermedad renal crónica.

En 1999, Levey y colaboradores publicaron una ecuación desarrollada en una base de datos de pacientes con ERC de un estudio previo y la llamaron MDRD³⁹. En su desarrollo fueron incluidos 1070 pacientes y en su validación 558. Ninguno de los pacientes tuvo una edad > 70 años. En la fórmula incluyeron la SCr, edad, género, raza, nitrógeno ureico y albúmina. Usaron como método de referencia para medir la VFG el ¹²⁵I-iotalamato. En el año 2000 simplificaron la fórmula a 4 variables y en el 2006 la reexpresaron para el uso de creatinina estandarizada (MDRD-4-IDMS)^{12,27,40}.

De 9 comunicaciones que involucraron a 4669 pacientes AM de diversos países, la ecuación MDRD sobrestimó la VFG medida en 6 y la subestimó levemente en dos^{4,6,8,18,23,33,41,42}. En la restante, que involucraba a pacientes diabéticos tipo 1, subestimó la VFG medida en forma significativa⁴³. En otras 9 investigaciones que incluyeron a 9832 pacientes, la ecuación MDRD sobreestimó al ClCr/24h medido o estimado con la fórmula C.G en todas ellas^{4,9,20,21,29,33,36,37,44,45} (Tablas 2 y 3).

En el año 2009, Levey y colaboradores publicaron una nueva fórmula que llamaron CKD-EPI, creada para intentar superar los defectos de la ecuación MDRD¹³. Incluyeron en ella la SCr, edad, género y raza. La desarrollaron y validaron internamente en 8254 personas y externamente en 3896. Respecto a MDRD, mostró ventajas como: menor *bias*, mejor precisión, exactitud y capacidad de clasificar correctamente a los pacientes en las etapas de ERC en estudios poblacionales¹³. Incluyeron en el desarrollo solo a 219 pacientes > 70 años (4% del total) y a 41 (0,5%) > 80 años. En 2012, el grupo CKD-EPI publicó 2 nuevas ecuaciones: una basada en CysC y otra que combinaba los valores de SCr y CysC para el cálculo de la VFG. Incluyeron 13% de mayores de 65 años en la formulación y 21% en la validación externa. La ecuación combinada tuvo un *bias* similar en comparación con las basadas en SCr y CysC, pero tuvo mayor precisión y exactitud⁴⁶.

En 7 investigaciones en que se efectuaron mediciones de la VFG con métodos de referencia en 2067 AM, y las compararon con estimaciones mediante las fórmulas CKD-EPI y MDRD, encontraron que la eVFG por CKD-EPI era similar a la VFG medida en 3 de ellas y que en las otras 3 la sobrestimaba. Al comparar CKD-EPI con MDRD, en 3 ocasiones la estimación de la VFG fue similar (sobrestimación) y en las otras 3 significativamente

más baja y cercana al *gold standard* con CKD-EPI, sobre todo cuando incluía CysC^{4,6,23,38,42,47}. Otra investigación, efectuada en diabéticos, mostró que todas ecuaciones basadas en SCr o CysC subestimaban la VFG medida con inulina⁴³ (Tabla 2). En otras 3 comunicaciones, en que se comparó en 2915 AM las eVFG con CKD-EPI y MDRD, sin un *gold standard* de VFG medida, se encontró que CKD-EPI entregaba valores significativamente inferiores a MDRD^{1,9,48}. En un estudio efectuado en el Reino Unido, en atención primaria, que reunió a 660.000 pacientes > 70 años, se encontró que la eVFG con CKD-EPI era más baja que MDRD y que ello aumentaba la prevalencia de ERC⁴⁹. En otro estudio, efectuado en 97.554 pacientes de atención primaria en Barcelona, encontraron que las eVFG con CKD-EPI aumentaban la prevalencia de ERC en hombres > 70 años⁵⁰ (Tabla 3).

En 2012, Schaeffner y cols. comunicaron dos nuevas ecuaciones basadas en SCr y CysC, especialmente diseñadas para AM. Las llamaron BIS (*Berlin Initiative Study*)-1 para aquella que incluía solo SCr y BIS-2 para la que incluía también CysC¹⁸. Las desarrollaron y validaron en 570 pacientes blancos ≥ 70 años (promedio 78,5) en Alemania, portadores de ERC leve o moderada, con escasa representación de pacientes con VFG < 30 ml/min/1,73 m². Encontraron que las eVFG obtenidas con estas fórmulas, al compararlas con la VFG medida con iohexol, tenían un comportamiento muy superior en *bias*, precisión y exactitud que MDRD y CKD-EPI, las que sobrestimaron la VFG¹⁸.

En 8 investigaciones, efectuadas en AM en Europa, Brasil y China, en que se comparó el rendimiento de estas fórmulas con las ecuaciones MDRD y CKD-EPI, utilizando como *gold standard* un método de referencia de VFG, se encontraron resultados variables^{5,6,10,22,41,51,52,53}. La fórmula MDRD sobrestimó la VFG respecto a CKD-EPI o BIS en todas las comunicaciones^{1,6,38,41,48,52}. Respecto a la ecuación BIS-1, en 3 comunicaciones tuvo mejor rendimiento que CKD-EPI, en 3 un rendimiento similar y en 2 subestimó la VFG medida. El rendimiento de la ecuación BIS-2 parece ser superior al de BIS-1 (Tabla 2). En otras 3 investigaciones, que involucraron a 4.610 pacientes (en que no se efectuó la medición de VFG con un método de referencia), la ecuación BIS-1 dio valores inferiores de eVFG que CKD-EPI en 2 y en la comunicación restante, que involucró a cerca

de 1.000 pacientes chinos > 100 años, la fórmula CKD-EPI fue la “más pesimista”^{1,48,54} (Tabla 3).

En una revisión sistemática que comprendió 16 publicaciones en que se evaluó a las ecuaciones BIS-1 y CKD-EPI, se concluyó que BIS-1 es más exacta que CKD-EPI en AM⁵⁵.

En el año 2016, Pottel y colaboradores publicaron una nueva fórmula que desarrollaron y validaron en 6.870 individuos blancos, europeos y norteamericanos, sanos o con enfermedades renales, de los cuales, 1764 tenían ≥ 70 años. La llamaron FAS (*Full Age Spectrum*). El objetivo fue contar con una fórmula única para estimar la VFG, independientemente de la edad, y evitar las discrepancias en la eVFG cuando se pasa de ecuaciones desarrolladas en niños a ecuaciones para adultos y de estas a ecuaciones para AM. Encontraron que esta fórmula clasificaba mejor a los pacientes en las etapas de ERC que la ecuación CKD-EPI, cuando estos tenían una VFG medida entre 15 y 60 ml/min/1,73 m²(²⁴). En otra investigación multicéntrica, en 2.257 pacientes europeos > 75 años, encontraron que la eVFG obtenida con la fórmula FAS era casi idéntica a la obtenida con la ecuación BIS-1 y que ambas clasificaban en forma similar a los pacientes en las categorías de ERC, mientras CKD-EPI los ubicaba en categorías más benignas. Concluyeron que la fórmula CKD-EPI no es intercambiable con las ecuaciones FAS o BIS-1 para estimar la eVFG en AM⁵⁴. La fórmula FAS también ha sido aplicada a AM chinos, demostrando un mejor rendimiento respecto a la VFG medida que MDRD y CKD-EPI^{56,57} (Tablas 2 y 3).

Existe poca información sobre el comportamiento de las distintas fórmulas de estimación de la VFG en la población latinoamericana. Una revisión sistemática solo encontró 6 comunicaciones, 5 efectuadas en Brasil y 1 en México, en las cuales no encontraron diferencias significativas en el comportamiento de las ecuaciones MDRD-4-IDMS y CKD en población latinoamericana, respecto a la población de otros continentes (Brañez-Condorena A, Goicochea-Lugo S, Zafra-Tanaka JH, Becerra-Chauca N, Failoc-Rojas VE, Herrera-Añasco P, et al. *Performance of the CKD-EPI and MDRD equations to estimate the glomerular filtration rate: a systematic review of Latin American studies*. The 26th Cochrane Colloquium, Santiago-Chile, 24 October 2019).

El uso de fórmulas para estimar la VFG ha sido criticado recientemente, dadas las diferencias que

presentan sus estimaciones respecto a la VFG medida. Ello, probablemente, no se solucionará con el desarrollo de nuevas ecuaciones. Por ello, se ha recomendado potenciar métodos como el *clearance* de iohexol, que solo requiere de una inyección endovenosa del marcador y algunas muestras de sangre venosa o capilar en las horas siguientes⁵⁸.

En suma: Para estimar la función renal en AM parece adecuado prescindir de las antiguas ecuaciones basadas en la creatinina sérica (C.G y MDRD-4) por su poca exactitud y preferir el empleo de CKD-EPI o de las nuevas ecuaciones desarrolladas para AM (FAS y BIS-1), dado que tienen una mejor correlación con la VFG medida con métodos de referencia. Como estas fórmulas no son intercambiables, al utilizarse en el seguimiento de pacientes con ERC debe usarse siempre la misma para comparar la evolución de la función renal estimada. Cuando se disponga ampliamente de la medición de CysC en los laboratorios clínicos, podrán emplearse las ecuaciones que la incluyen junto a la creatinina sérica (CKD-EPI_{cr-cys}, BIS_{cr-cys} y FAS_{combi}) dado su aparente mejor rendimiento en la estimación de la VFG en AM.

Referencias

1. Bustos-Guadaño F, Martín-Calderón JL, Criado-Álvarez JJ, Muñoz-Jara R, Cantalejo-Gutiérrez A, Mena-Moreno MC. Estimation of the glomerular filtration rate in people older than 85: comparisons between CKD-EPI, MDRD-IDMS and BIS1 equations. *Nefrología (English Edition)* 2017; 37: 172-80.
2. Fastbom J, Wills P, Cornelius C, Viitanen M, Winblad B. Levels of serum creatinine and estimated creatinine clearance over the age of 75: a study of an elderly Swedish population. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 23: 179-88.
3. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *N Engl J Med* 2017; 376: 2349-57.
4. Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa JJ, et al. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 847-49.
5. Liu X, Chen J, Wang C, Shi C, Cheng C, Tang H, et al. Assessment of glomerular filtration rate in elderly patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 1475-82.

6. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol* 2013; 26: 716-23.
7. Alvarez-Gregori J, Musso CG, Robles NR, Herrera J, Macías-Núñez JF. ¿Es válido el valor crítico de filtrado glomerular estimado de 60 ml/min para etiquetar de insuficiencia renal a personas mayores de 70 años? Consecuencias de su aplicación indiscriminada. *NefroPlus* 2011; 4: 7-17.
8. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-73.
9. Willems JM, Vlasveld T, den Elzen WP, Westendorp RG, Rabelink TJ, de Craen AJ, et al. Performance of Cockcroft-Gault, MDRD, and CKD-EPI in estimating prevalence of renal function and predicting survival in the oldest old. *BMC Geriatr* 2013; 13: 113.
10. Molitoris BA. Rethinking CKD evaluation: should we be quantifying basal or stimulated GFR to maximize precision and sensitivity? *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 675-83.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
12. Levey AS, Coresh J, Green T, Stevens LA, Zhang YL, Hendricksen 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.
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
14. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 497-507.
15. Rimón E, Kagansky N, Cojocarú L, Gindin J, Schattner A, Levy S. Can creatinine clearance be accurately predicted by formulae in octogenarian in-patients? *Q J Med* 2004; 97: 281-87.
16. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158: 825-30.
17. Wetzels JF, Kiemeny LA, Swinkels DW, Willems HL, den Heijer M. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in caucasians: the Nijmegen biomedical study. *Kidney Int* 2007; 72: 632-37.
18. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jacob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012; 157: 471-81.
19. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1117-21.
20. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA; GIFA Investigators. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing* 2006; 35: 121-6.
21. Gómez-Pavón J, Gálvez Barrón C, Baztán Cortés JJ, Ruipérez Cantera I. Comparación del uso de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular renal en personas de 75 años o más sin enfermedad renal conocida. *Med Clin (Barc)* 2010; 134: 346-9.
22. da Silva Selistre L, Rech DL, de Souza V, Iwaz J, Lemoine S, Dubourg L. Diagnostic performance of creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate in adults 65 years and older. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 796-804.
23. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, Delaney MP, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of diet in renal disease study) and CKD-EPI (CKD epidemiology collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 57-66.
24. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 798-806.
25. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 820-34.
26. Vart P, Grams ME. Measuring and Assessing Kidney Function. *Semin Nephrol* 2016; 36: 262-72.
27. Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, et al. Estimating glomerular filtration rate in older people. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 916542.
28. Duque GC, Passos MT, Nishida SK, Sabino ARP, Kirsztajn GM. Assessment of glomerular filtration rate in older adults in Brazil. *J Nephrol Urol* 2017; 1 (1): 1-4.
29. Péquignot R, Belmin J, Chauvelier S, Gauvert JY, Konrat C, Duron E, et al. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1638-43.
30. Lagro J, Claassen JHR. How should we measure renal function in older hospital patients? *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 616-7.

31. Vega J, Huidobro E JP. [Renal functional reserve. Concept and potential application in clinical practice]. *Rev Med Chil* 2019; 147: 1323-8.
32. Vega J, Huidobro E JP. [Effects of creatine supplementation on renal function] *Rev Med Chil* 2019; 147: 628-33.
33. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (> 70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 73-7.
34. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 295-300.
35. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1-8.
36. Wiczorowska-Tobis K, Niemir ZI, Guzik P, Breborowicz A, Oreopolos DG. Difference in estimated GFR with two different formulas in elderly individuals. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 381-5.
37. Gouin-Thibault I, Pautas E, Mahé I, Descarpentries C, Nivet-Antoine V, Golmard JL, et al. Is modification of diet in renal disease formula similar to Cockcroft-Gault formula to assess renal function in elderly hospitalized patients treated with low-molecular-weight heparin? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 1300-5.
38. Changjie G, Xusheng Z, Feng H, Shuguang Q, Jianwen L. Evaluation of glomerular filtration rate by different equations in chinese elderly with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2017; 49: 133-41.
39. 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.
40. Lamb EJ, Webb MC, O'Riordan SE. Using the modification of diet in renal disease (MDRD) and Cockcroft and Gault equations to estimate glomerular filtration rate (GFR) in older people. *Age Ageing* 2007; 36: 689-92.
41. Lopes MB, Araújo LQ, Passos MT, Nishida SK, Kirsztajn GM, Cendoroglo MS, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrol* 2013; 14: 265.
42. Zhu Y, Ye X, Zhu B, Pei X, Wei L, Wu J, et al. Comparisons between the 2012 new CKD-EPI (Chronic kidney disease epidemiology collaboration) equations and other four approved equations. *PloS One* 2014; 9: e84688.
43. Scarr D, Bjornstad P, Lovblom LE, Lovshin JA, Boulet G, Lytvyn Y, et al. Estimating GFR by serum creatinine, cystatin C, and B2-microglobulin in older adults: results from the Canadian study of longevity in type 1 diabetes. *Kidney Int Rep* 2019; 4: 786-96.
44. Maioli C, Cozzolino M, Gallieni M, Del Sole A, Tagliabue L, Strinchini A, et al. Evaluation of renal function in elderly patients: performance of creatinine-based formulae versus the isotopic method using ^{99m}Tc-dithylene triamine pentaacetic acid. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 416-22.
45. Heras M, Guerrero MT, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Prado F, Álvarez-Ude F. Concordancia entre el aclaramiento de creatinina con las fórmulas MDRD y CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular en personas de 69 años o más. *Dial Transpl* 2011; 32: 13-6.
46. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20-9.
47. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1003-9.
48. Han Q, Zhang D, Zhao Y, Liu L, Li J, Zhang F, et al. The practicality of different eGFR equations in centenarians and near-centenarians; which equation should we choose? *Peer J* 2020; 8: e8636.
49. O'Callaghan CA, Shine B, Lasserson DS. Chronic kidney disease: a large-scale population-based study of the effects of introducing the CKD-EPI formula for eGFR reporting. *BMJ Open* 2011; 1: e000308.
50. Salvador-González B, Rodríguez-Latre LM, Güell-Miró R, Álvarez-Funes V, Sanz-Ródenas H, Tovillas-Morán FJ. Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior a 60 años en atención primaria. *Nefrología* 2013; 33: 552-63.
51. Vidal-Petiot E, Haymann JP, Letavernier E, Serrano F, Clerici C, Boffa JJ, et al. External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 859-67.
52. Cozzolino M, Maioli C. A comparison of two glomerular filtration rate estimating formulae in elderly. *Eur Geriatr Med* 2015; 7: 96-7.
53. Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, et al. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 859-67.
54. Corsonello A, Roller-Wirnsberger R, Wirnsberger G, Arnlov J, Carlsson AC, Tap L, et al. Clinical implications of estimating glomerular filtration rate with three different

- equations among older people. Preliminary results of the Project "Screening for chronic kidney disease among older people across Europe (SCOPE)". *J Clin Med* 2020; 9: 294.
55. Oscanoa TJ, Amado JP, Romero-Ortuno R, Hidalgo JA. Estimation of the glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2018; 75: 139-45.
 56. Chai L, Wang M, Cai K, Luo Q, Yi H, Wu J. Full age spectrum equation may be an alternative method to estimate the glomerular filtration rate in Chinese patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2018; 89: 413-21.
 57. Cai K, Chai L, Luo Q, Dai Z, Wu L, Hong Y. Full age spectrum equation versus CKD-EPI and MDRD equations to estimate glomerular filtration rate in adults with obstructive nephropathy. *J Int Med Res* 2019; 47: 2394-403.
 58. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15: 177-90.