

Mariana Tochetto Bertoldo

**DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DE EQUAÇÕES BASEADAS EM
CREATININA PARA ESTIMAR A TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL**

Dissertação apresentada à Universidade
de Caxias do Sul, para obtenção do Título
de Mestre em Ciências da Saúde.

Caxias do Sul

2019

Mariana Tochetto Bertoldo

**DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DE EQUAÇÕES BASEADAS EM
CREATININA PARA ESTIMAR A TAXA DE FILTRAÇÃO
GLOMERULAR EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL**

Dissertação apresentada à Universidade
de Caxias do Sul, para obtenção do Título
de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador:

Prof. Dr. Luciano Selistre

Co-Orientadores:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

Prof. Dra. Laurence Dubourg

Caxias do Sul

2019

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROF. DR. ASDRUBAL FALAVIGNA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade de Caxias do Sul
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

B546d Bertoldo, Mariana Tochetto

Desempenho diagnóstico de equações baseadas em creatinina para
estimar a taxa de filtração glomerular em receptores de transplante renal
/ Mariana Tochetto Bertoldo. – 2019.

72 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.

Orientação: Luciano da Silva Selistre.

Coorientação: Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, Laurence
Dubourg.

1. Rins - Transplante. 2. Taxa de filtração glomerular. 3. Creatinina.
4. Inulina. I. Selistre, Luciano da Silva, orient. II. Figueiredo, Carlos
Eduardo Poli de, coorient. III. Dubourg, Laurence, coorient. IV. Título.

CDU 2. ed.: 616.61-089.843

Catalogação na fonte elaborada pela(o) bibliotecária(o)
Michele Fernanda Silveira da Silveira - CRB 10/2334

DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DE EQUAÇÕES BASEADAS EM
CREATININA PARA ESTIMAR A TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM
RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

Mariana Tochetto Bertoldo

Dissertação de Mestrado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa: Farmacologia e Biomarcadores

Caxias do Sul, 14 de junho de 2019.

Banca Examinadora:

Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello
PUCRS

Dr. Valter Duro Garcia
UFCSPA

Dr. Leandro Corso
UCS

Dr. Luciano da Silva Selistre
UCS
Orientador

Agradecimentos

Agradeço a todos que colaboraram, direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Agradecimento especial ao Orientador Prof. Dr. Luciano Selistre pela motivação a pesquisa, pelos ensinamentos diários, mesmo à distância e pela amizade demonstrada nesses meses que compartilhamos juntos; aos Co-Orientadores Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo e Prof^a. Dra. Laurence Dubourg, pelas orientações a mim prestadas.

Agradeço também, a Prof. Dra Vandréa pelos ensinamentos.

Aos meus colegas e amigos, pela troca de materiais e experiências e pelo apoio.

Meu muito obrigado a todos!

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Equações para estimativa da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em mL/min/1.73m ²	17
Tabela 2 - Características de receptores de transplante renal	25
Tabela 3 - Emparelhamento entre as diferenças dos grupos para performance	27
Tabela 4 - Viés, precisão e acurácia para as equações de estimativa de TFG	28
Tabela 5 - Análise de curva ROC para as equações de estimativa de TFG para prever TFGm <45mL/min/1.73m ²	30

Lista de Figuras

- Figura 1 - Gráficos de dispersão mostrando, para cada equação, a TFG estimada versus a TFG medida (mL/min/1,73 m²). A linha contínua representa a regressão de linha. As linhas traçadas representam os limites de IC 95%29
- Figura 2 – *Receiver Operating Characteristic (ROC)* para a capacidade da TFGe detectar TFGm <45 mL/min/1,73 m².30

Lista de Abreviaturas

CCC	Coeficiente de correlação de concordância
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
Cr- EDTA	Ácido etilenodiamiamino tetra-acético-Cr ⁵¹
CrP	Creatinina plasmática
CLAP	Cromatografia líquida de alta performance
DP	Desvio-padrão
DRC	Doença renal crônica
EQM	Erro quadrático médio
FAS	<i>Full Age Spectrum</i>
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IIQ	Intervalo Interquartil
IDMS	Espectrometria de massa de diluição isotópica
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LMR	<i>Lund-Malmö Revised</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease Study Equation</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RTR	Receptores de transplante renal
RVP	Razão de verossimilhança positiva
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TGFm	Taxa de filtração glomerular medida

Resumo

Introdução: A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) é importante para o manejo clínico em receptores de transplante renal (RTR). No entanto, poucos estudos avaliaram o desempenho das novas equações de estimativa da TFG (LMR e FAS) nessa população específica.

Material e Métodos: A TFGm foi medida pela inulina urinária ou pela depuração plasmática de iohexol em 395 pacientes transplantados renais de doadores falecidos e foi estimada (TFGe) usando as equações CKD-EPI, MDRD, LMR e FAS. O desempenho das equações foi avaliado pelo viés (mediana da diferença de TGFe e TFGm), precisão (intervalo interquartil da diferença) e acurácia (porcentagem de estimativas 30% maior ou menor que a TFGm, P30). Foi utilizado a razão de verossimilhança para um resultado positivo como análise complementar da área sob a curva.

Resultados: Na população total, o desempenho das equações CKD-EPI, MDRD, LMR e FAS foram clinicamente semelhantes em relação à mediana da diferença [IC95%] (7,5 [6,5; 9,0], 7,0 [6,0; 8,0], -3,0 [-4,0; -2,0] e 8,5 [7,5; 10,0] mL/min/1,73 m²) e IQR (13,5 [12,0; 16,0], 9,5 [8,5; 10,5], 12,5 [11,5; 13,0] e 14,5 [14,0; 16,0] mL/min/1,73 m²). Em relação ao P30, a equação LMR é melhor que CKD-EPI, MDRD e FAS (86,5 [83,0; 90,0] vs 69,0 [64,5; 73,5], 79,5 [75,0; 83,5] e 68,5 [66,5; 70,0] P <0,001, respectivamente). Não houve diferença significativa nas ASCs das equações para TFGm <45 mL/min/1,73 m² às equações de CKDEPI, MDRD, LMR e FAS (0,927 [0,903; 0,950], 0,923 [0,923; 0,948], 0,917 [0,892; 0,943] e 0,927 [0,903; 0,950], respectivamente).

Conclusão: Neste estudo, nenhuma equação teve desempenho diagnóstico superior. Cada equação tinha limitações. Assim, qualquer uma das quatro equações pode ser usada nos RTR, dependendo dos critérios clínicos, técnicos ou práticos locais.

Palavras-chave: Transplante renal; Taxa de filtração glomerular.

Sumário

Lista de Tabelas	vii
Lista de Figuras	viii
Lista de Abreviaturas.....	ix
Resumo	x
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO TEÓRICA	14
2.1 TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR.....	14
2.2 MARCADORES EXÓGENOS.....	14
2.3 MARCADORES ENDÓGENOS.....	15
2.4 EQUAÇÕES	16
2.5 DOENÇA RENAL CRÔNICA E TRANSPLANTE RENAL	18
3 OBJETIVOS.....	20
3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	20
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	20
4 METODOLOGIA	21
4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	21
4.2 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS.....	21
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
5 RESULTADOS.....	24
5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	24
5.2 COMPARAÇÃO DE DESEMPENHO DAS EQUAÇÕES.....	26
5.3 ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA.....	26
5.4 ANÁLISE DA CURVA ROC.....	29
6 DISCUSSÃO	31
7 RELEVÂNCIAS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO	33
8 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS.....	34
ANEXO- ARTIGOS	41

Esta dissertação de Mestrado Acadêmico Stricto Sensu é apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul. A mesma é constituída da secção de “Introdução com referências bibliográficas”, a inclusão do artigo original submetido/publicado em periódico Qualis A na classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal em Nível Superior (CAPES), e as “Considerações Finais e Perspectivas”.

1 INTRODUÇÃO

O melhor indicador para a avaliação da função renal é a taxa de filtração glomerular (TFG), que corresponde a soma da taxa de filtração de todos os néfrons funcionantes por unidade de tempo.⁽¹⁾ Ela não é medida diretamente, mas pode ser determinada através da depuração plasmática de compostos endógenos ou exógenos.^(2,3) A substância ideal para esta avaliação é aquela que apresenta concentração plasmática constante, não é reabsorvida e nem secretada pelos túbulos, sendo excretada apenas por filtração glomerular.^(4,5)

A avaliação precisa da TFG é importante para o manejo de receptores de transplante renal.^(1,2,6) Essa medida é o principal parâmetro para detectar a nefrotoxicidade dos medicamentos imunossupressores e identifica indiretamente a rejeição do aloenxerto⁽¹⁾. Além disso, a TFG é a melhor variável prognóstica à sobrevida do enxerto e do paciente após primeiro ano do transplante^(7,8).

Idealmente, a TFG é medida (TFGm) com um marcador exógeno como a inulina, o iohexol, o iotalamato, entre outros.⁽⁹⁾ No entanto, por motivos técnicos e de custos, a TFG é mais frequentemente calculada através de equações baseadas sobretudo na creatinina plasmática (CrP).^(1,2) Embora seja adequado o desempenho dessas equações na doença renal crônica (DRC), a mais apropriada para a população transplantada não está bem definida.^(10,11) Isso deve-se às características específicas dos pacientes transplantados, como o metabolismo errático da CrP, a diminuição da massa muscular, ao uso crônico de esteroides e a maior secreção tubular da CrP.⁽¹²⁾

A grande maioria dos estudos utiliza as equações: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) e a *Modification of Diet in Renal Disease Study Equation* (MDRD)^(7,12-15) Recentemente, novas equações foram propostas para o cálculo da TFG na população em geral, como *Lund-Malmö Revised* (LMR)⁽¹⁶⁾ e *Full Age Spectrum* (FAS)⁽¹⁷⁾. No entanto, o desempenho delas não foi avaliado nessa população específica.

O presente estudo foi conduzido para a avaliação do desempenho das equações baseadas na CrP (CKD-EPI, MDRD, LMR e FAS), comparadas com método padrão-referência (inulina e iohexol) em uma população de transplantados renais.

2 REVISÃO TEÓRICA

2.1 TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A TFG é considerada o melhor índice de função renal, e a técnica mais utilizada para a sua avaliação é a medida da depuração plasmática de certos compostos endógenos ou exógenos pelos rins. A taxa de depuração (*clearance*) é definida como a quantidade de uma substância eliminada do plasma por unidade do tempo.⁽¹⁸⁾ Sua determinação acurada requer a depuração de um marcador que não seja reabsorvido e nem secretado pelos túbulos, sendo excretado na urina apenas por filtração glomerular.^(4,5,19)

2.2 MARCADORES EXÓGENOS

As substâncias exógenas são os marcadores ideais e por isso, fornecem resultados fidedignos de TFG. No entanto, envolvem técnicas complexas, requerem tempo prolongado para realização e alto custo.^(5,19) Assim, raramente são utilizadas na prática clínica, permanecendo mais restritas a protocolos de pesquisa.⁽²⁰⁾

1. Inulina: é um polímero de frutose com peso molecular de aproximadamente 5.200 daltons, sendo encontrada na natureza em poucas espécies de plantas como a alcachofra de Jerusalém, a dália e a chicória. Descrita por Shannon e Smith em 1935⁽²¹⁾, possui todos os atributos de um marcador ideal extracelular, por este motivo a sua depuração renal é considerada o padrão ouro de medida da TFG.⁽²²⁾ E desde que foi mencionada, foram feitas poucas mudanças na sua técnica original.⁽¹⁸⁾ No entanto, o seu uso de rotina é limitado por dificuldades na realização do exame propriamente dito, tais como a complexidade do método, a necessidade de infusão contínua do marcador e, conseqüentemente, o seu alto custo.^(23,24)
2. Ácido etilenodiamino tetra-acético -Cr51 (Cr-EDTA) e ácido dietilenotriamino penta-acético -Tc99 (TC-DTPA) são marcadores isótopos radiativos. Ao longo dos anos houve simplificação dos métodos utilizados, necessitando um menor número de amostras para a adequada construção da curva de decaimento do marcador no plasma.⁽²⁵⁾ O Cr- EDTA é um nucleotídeo marcado de baixo peso molecular,

portanto livremente filtrado e de mínima ligação proteica. Entretanto, sua medida é cerca de 10% inferior ao *clearance* da inulina.⁽²⁶⁾

3. Iotalamato e iohexol: são contrastes radiológicos não-radiativos e as suas determinações são realizadas por cromatografia líquida de alta performance (CLAP), por fluorescência, após irradiação com raios X ou por eletroforese capilar⁽²⁴⁾. Administrado na maioria das vezes em bolus intravenoso para avaliação do *clearance* plasmático, o iohexol tem outras vantagens: baixo custo, ampla disponibilidade, estabilidade em fluidos e raros efeitos adversos quando administrado em pequenas doses;⁽²⁷⁻³⁰⁾ além disso valores muito baixos de TFG podem ser determinados⁽³¹⁾. Tanto o iotalamato (contraste iônico) quanto o iohexol (contraste não-iônico) são livremente filtrados pelos glomérulos. Não sofrem reabsorção e nem secreção tubular.^(32,33) Dados comparativos com inulina, mostraram excelente correlação.⁽³²⁾

2.3 MARCADORES ENDÓGENOS

Marcadores endógenos são de determinação menos complexa e oferecem resultados mais rápidos, porém sofrem inúmeras interferências, reduzindo a precisão dos resultados.⁽³⁴⁾

1. Creatinina: é o produto final do metabolismo da creatina e fosfocreatina (metabólitos do tecido muscular), portanto a sua produção é proporcional a massa muscular do indivíduo, variando com a idade, a raça, a dieta e o sexo.⁽²⁰⁾ É uma molécula de baixo peso molecular, filtrada livremente pelos glomérulos.⁽³⁵⁾ Em condições normais, a secreção tubular de creatinina corresponde a aproximadamente 10 a 20%.⁽⁵⁾ Como o percentual de creatinina depurada do plasma por secreção depende de seu nível plasmático e da massa de tecido tubular funcionante, em algumas situações pode atingir valores mais elevados. Essa secreção tubular, também pode ser inibida por algumas drogas como cimetidina, trimetoprim, pirimetamina e dapsona.^(34,36)

No ano de 2000 surgiram recomendações internacionais para a utilização de dosagem de CrP por calibração rastreável, a partir da metodologia IDMS (Espectrometria de Massa de Diluição Isotópica), como uma forma de padronizar

método de dosagem, minimizando interferências e assim, fornecendo resultados mais precisos. (23,37,38)

2. Cistatina C: é uma proteína não glicosilada, com 120 aminoácidos e peso molecular de 13.359 daltons, portanto de baixo peso molecular. (34) É produzida por todas as células nucleadas em velocidade constante, sendo livremente filtrada pelos glomérulos, quase que totalmente reabsorvida e catabolizada nos túbulos contornados proximais.(34,39) Como sua concentração plasmática parece não sofrer variações por causas extra-renais, nem interferências relacionadas a dieta, idade e sexo,(19,40) vem sendo considerada um marcador adequado para avaliação da função renal, particularmente em fases precoces de DRC.(1,20) No entanto, também possui limitações: em situações de aumento de replicação celular, como no câncer, uso de corticosteroides e doenças neurodegenerativas, ocorre aumento da sua concentração plasmática.(41) Teria vantagens sobre a creatinina, mas o custo e falta de padronização entre laboratórios limitam sua recomendação, além de não estar amplamente disponível para uso.(1,20)

2.4 EQUAÇÕES

Com o intuito de superar as limitações relacionadas a CrP, muitas equações têm sido desenvolvidas para estimar TFG, ajustando individualmente os dados antropométricos.(42, 43) (tabela1)

1. MDRD: foi originalmente desenvolvida com base nos dados do estudo MDRD em 1999, com uma amostra populacional 1.628 pacientes americanos com DRC e com uma TFGe média de 40 mL/min/1,73 m². Os investigadores utilizaram iotalamato como método padrão para determinar a TFG e derivaram uma equação baseada em creatinina, idade, gênero e raça. Não foram incluídos pacientes sem DRC, diabéticos, idosos e RTR. (44) Além desses fatores limitantes, sabe-se que a equação subestima a TFG em pacientes com função renal próxima do normal, o que se traduz essencialmente em uma superestimação da prevalência de DRC.(45)
2. CKD-EPI: devido às restrições da equação MDRD, em 2009 foi desenvolvida a equação CKD-EPI, com uma população norte-americana e europeia de 3.896 pacientes, incluindo aqueles com DRC e RTR. A faixa etária média foi de 50 anos e a TFGm média, determinada por iotalamato, foi 68 mL/min/1,73 m². É

recomendada para estimar TFG em adultos de qualquer idade na América do Norte, Europa e Austrália.⁽⁴⁶⁾

3. LMR: desenvolvida em uma corte sueca caucasiana, no ano de 2011, incluindo 850 indivíduos com idades entre 18 e 95 anos (média: 60 anos), com DRC e TFGm média de 55 mL/min/1,73 m², determinada por iohexol.⁽¹⁶⁾
4. FAS: validada num estudo multicêntrico, a população foi predominantemente europeia, com indivíduos saudáveis e com DRC (n= 6870), incluindo 735 crianças, 4371 adultos e 764 idosos. Essa equação utilizou como TFGm iohexol, iotomalato e inulina e se mostrou com melhor validade em todo espectro etário.⁽⁴⁷⁾

Tabela 1 - Equações para estimativa da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em mL/min/1.73m²

CKD-EPI	Feminino; CrP < 62, TFGe = 144 x $\left[\frac{\text{CrP}}{80}\right]^{-0.329} \times [0,993]^{\text{idade}}$
	Feminino; CrP >62, TFGe = 144 x $\left[\frac{\text{CrP}}{80}\right]^{-1.209} \times [0,993]^{\text{idade}}$
	Masculino; CrP ≤80, TFGe = 141 x $\left[\frac{\text{CrP}}{80}\right]^{-0.411} \times [0,993]^{\text{idade}}$
	Masculino; CrP >80, TFGe = 141 x $\left[\frac{\text{CrP}}{80}\right]^{-1.209} \times [0,993]^{\text{idade}}$ x [1,159 Afro-americanos]
MDRD	TFGe = Feminino; 175 x $\left(\frac{\text{CrP}}{80}\right)^{-1.154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742)^{-1,154}$
	TFGe = Masculino; 175 x $\left(\frac{\text{CrP}}{80}\right)^{-1.154} \times \text{idade}^{-0,203}$
LMR	TFGe = $e^{-X-0.0158 \times \text{idade} + 0.438 \times \ln(\text{idade})}$
	Feminino; CrP < 150, X = 2,50 + 0,0121 × (150 - CrP)
	Feminino; CrP ≥ 150, X = 2,50 - 0,926 × $\ln\left(\frac{\text{CrP}}{150}\right)$
	Masculino; CrP < 150, X = 2,56 + 0,00968 × (180 - CrP)
Masculino; CrP ≥ 180, X = 2,56 - 0,926 × $\ln\left(\frac{\text{CrP}}{180}\right)$	
FAS	TFGe = $\frac{107.3}{\frac{\text{CrP}}{Q}}$ para idade ≥ 2 e ≤ 40 anos
	TFGe = $\frac{107.3}{\frac{\text{PCr}}{Q}} \times 0,988^{(\text{Idade}-40)}$ para idade > 40 anos
	Masculino, Q=80 μmol/L Feminino, Q=62 μmol/L

2.5 DOENÇA RENAL CRÔNICA E TRANSPLANTE RENAL

A definição de doença renal crônica segundo consensos internacionais é uma condição de decréscimo da TFG menor que 60 ml/min/1.73m², e/ou marcadores de lesão renal (exemplo albuminúria, hematúria etc.), por um período superior a 3 meses.⁽¹⁾

A DRC é considerada pela Organização Mundial de Saúde uma epidemia mundial, sendo um dos principais problemas de saúde pública na atualidade. A incidência e prevalência variam muito, de acordo com o país, as condições socioeconômicas e as etnias. Essas variações devem-se ao desenho dos estudos, as populações heterogêneas, as variadas equações para cálculo da TFG, e a técnica da dosagem da proteinúria. Em países desenvolvidos a prevalência é em torno de 11%.⁽⁴⁸⁾ Em indivíduos acima de 30 anos, a prevalência é de 7,2%; e de 23-36% acima de 64 anos, segundo dados do estudo *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III, 1999-2004).⁽⁴⁹⁾

A avaliação precisa da TFG é fundamental para a identificação da DRC, cujos estágios iniciais são silenciosos e não são detectadas com exames de rotina. Através desse parâmetro podemos: avaliar o grau de disfunção, a velocidade de progressão da doença, a adequação das doses de medicações, a efetividade da terapia conservadora, e auxiliar na decisão de iniciar terapia substitutiva renal, como diálise ou transplante renal.^(1,24,50) Nos RTR, a TFG é considerada o melhor indicador do funcionamento global do enxerto, parâmetro de sobrevida a longo prazo e fator de risco independente para mortalidade cardiovascular.^(6,7,50,51,52)

O transplante renal é o tratamento de escolha para doença renal crônica terminal, e quando bem-sucedido melhora a qualidade de vida dos pacientes, reduz risco de mortalidade e custos, quando comparado a terapia dialítica.^(20,53,54) Então uma avaliação precisa da função do aloenxerto é crucial para manejo clínico e acompanhamento dessa população específica.⁽⁶⁾ Como na população em geral, os métodos de depuração urinária ou plasmática de marcadores exógenos também fornecem uma medida mais acurada da filtração glomerular, entretanto não são utilizados na prática clínica.^(1,49)

A CrP mostra-se uma baixa sensibilidade em detectar disfunção renal após o transplante, especialmente em crianças e idosos.^(55,56)

As diretrizes do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomendam a utilização da equação de CKD-EPI para estimativa da função renal; mas reconhecem que nenhuma das equações disponíveis, baseadas em creatinina, tem um desempenho ótimo em todas as circunstâncias clínicas, particularmente na população transplantada. ^(1,8)

Embora seja adequado o desempenho das equações para a DRC, a melhor equação para RTR não possui consenso.⁽⁵⁷⁾ A maioria dos estudos em RTR utilizam as equações CKD-EPI ou MDRD.^(6,11-14) Alguns autores têm questionado a precisão dessas em diversas populações, como nos de RTR ⁽¹⁰⁾. Na explanação de Gaspari e cols⁽²²⁾, há um desempenho fraco dessas equações em transplantados. Mariat e cols⁽¹¹⁾, bem como, Luis-Lima e cols ⁽⁵⁸⁾ concluíram que as equações não reproduzem adequadamente a função renal nesta população. Também evidenciado por Raju, DL e cols⁽⁵⁹⁾, as equações atualmente disponíveis para cálculo de TFG, apresentam muitas limitações e não se aplicam para RTR.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Averiguar o desempenho das equações baseadas em creatinina para determinar a taxa de filtração glomerular em transplantados renais comparadas com os métodos padrão-ouro de referência.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Descrever as características dos receptores de transplante renal.
- b) Comparar o desempenho das equações entre elas: CKD-EPI, MDRD, LMR e FAS.
- c) Avaliar e comparar as quatro equações de acordo com a idade e o nível de TFGm <45 e ≥ 45 mL / min / $1,73$ m².

4 METODOLOGIA

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estudo considerou uma amostra retrospectiva transversal de 395 pacientes receptores de transplante renal de doador falecido do Departamento de Nefrologia, Imunologia Clínica e Transplante do Hospital Edouard Herriot de Lyon, na França.

Os critérios de inclusão foram: pacientes adultos (≥ 18 anos), receptores de transplante renal de doador cadáver, encaminhados para uma avaliação de rotina da taxa de filtração glomerular medida um ano após o transplante, no período de junho de 2009 a junho de 2015.

Os critérios de exclusão foram: tratamento por diálise no momento do estudo, transplante múltiplo (por exemplo, pâncreas ou fígado) e tratamento com Trimetoprim.

Um consentimento informado por escrito foi obtido de todos os pacientes, e todos os procedimentos foram realizados de acordo com os padrões éticos dos comitês de pesquisa institucionais e/ou nacionais, bem como da Declaração de Helsinki de 1964 e suas alterações posteriores.

4.2 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS

A TFGm foi realizada usando métodos padrão de referência (depuração de inulina urinária ou depuração plasmática de iohexol). Resumidamente, a depuração da inulina urinária (Inutest ® 25%; Fresenius, Kabi, Áustria) foi realizada com uma infusão contínua de polifrutosano de 40 mg/kg após uma dose inicial de 30 mg/kg. A diurese foi induzida pela administração oral de 5 mL/kg de água, seguida por 3 mL/kg a cada 30 minutos, combinada com uma infusão intravenosa de cloreto de sódio 0,9%. Isso permitiu que os pacientes esvaziassem espontaneamente a bexiga a cada 30 minutos. O polifrutosano no plasma e na urina foi medido utilizando o mesmo método enzimático, que demonstrou excelente especificidade e reprodutibilidade (precisão no decurso $<1\%$ e precisão entre execuções $<3,5\%$).

A depuração plasmática do iohexol foi realizada de acordo com uma técnica padrão que utilizou uma dose única intravenosa, em bolus de 6 mL de iohexol (Omnipaque 300 mg/mL; GE Healthcare SAS, Vélizy-Villacoublay, França). As amostras de sangue foram coletadas do braço contralateral após 120, 180 e 240

minutos. A TFG foi calculada a partir do declive das concentrações plasmáticas utilizando um modelo de compartimento corrigido utilizando a fórmula de Bröchner-Mortensen. Os resultados foram expressos por 1,73 m² de acordo com a fórmula de Dubois. A concentração sérica de iohexol foi medida por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. O controle de qualidade externo foi fornecido pela Equalis (Uppsala, Suécia) a cada 3 meses.

As medições da creatinina plasmática foram realizadas com métodos rastreáveis ao padrão de referência de creatinina IDMS. No período de outubro de 2003 a junho de 2010, a CrP foi obtida pela técnica de Jaffé por calorimétrica cinética compensada (Roche Modular, Meylan, França) cujos resultados foram padronizados por ajuste de regressão linear versus as concentrações obtidas por espectrometria de massas com cromatografia líquida. A equação de calibração foi: Cr padronizada = 0,9395 x Jaffé compensada com creatinina sérica em $\mu\text{mol} / \text{L} + 4,6964$. O coeficiente de correlação foi de 0,97. A partir de junho de 2010, todos os valores de CrP foram obtidos por um método enzimático rastreável ao Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia. Segundo a KDIGO, as duas técnicas são consideradas relativamente semelhantes. A CrP foi expressa em $\mu\text{mol} / \text{L}$.

As equações mais utilizadas (CKD-EPI e MDRD) foram comparadas às equações mais recentemente publicadas (LMR e FAS) que utilizaram métodos padronizados de CrP-IDMS.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A diferença entre TFG_e e TFG_m foi definido como a diferença mediana, assim, um valor negativo indicou que a equação de predição subestimou a TFG e vice-versa.

A precisão foi avaliada como o intervalo interquartil (IIQ) das diferenças entre TFG_e e TFG_m.

A acurácia foi avaliada por meio do erro quadrático médio (EQM), relativo à TFG_e e do percentual de estimativas dentro de $\pm 30\%$ da TFG_m (P30). Um P30 > 90% foi considerado satisfatório para interpretação clínica.

O Coeficiente de Correlação de Concordância (CCC) foi usado para avaliar a concordância entre cada TFG_e e TFG_m (após a transformação logarítmica de seus

valores). O CCC quantifica a concordância variando de -1 a 1, com concordância perfeita em 1. O CCC tem a seguinte classificação de acordo com a intensidade: > 0,990 quase perfeito, 0,950-0,990 substancial, 0,900-0,949 moderado e <0,900 ruim.

Os intervalos de confiança de 95% (IC) em torno da diferença mediana, IIQ da diferença, P30 e EQM foram calculados usando o método de *bootstrap* (2.000 *bootstraps*). A relação entre os valores calculados e medidos da TFG foi ilustrada usando um gráfico de dispersão de regressão.

A fim de comparar as quatro equações de acordo com o nível de TFGm, a análise foi realizada em diferentes subgrupos. Os resultados são apresentados para duas categorias de função de TFGm (<45 e ≥ 45 mL/min/1,73 m²).

A diferença da mediana entre as equações e padrão de referência, como o P30 foram comparados usando um teste de pareado seguido por um teste de Dunn post-hoc. Os CCCs foram comparados usando o *bootstrap* 95% IC das suas diferenças. O método de Holm-Bonferroni foi usado para corrigir comparações múltiplas. O valor p utilizado para concluir a significância estatística foi <0,05.

A área sob a curva ROC com regressão logística foi usada para determinar a capacidade das equações de TFG em discriminar pacientes com TFGm <45mL/min/1,73 m². O método de *bootstrap* foi usado para comparar as curvas. A razão de verossimilhança para resultado positivo (RVP) foi utilizada como análise complementar do ROC, exposta por sensibilidade / (1-especificidade). Um RVP > 10,0 indica que o resultado do teste tem um efeito amplo; já um RVP de 5.0-10.0 indica um efeito moderado e RVP < 5.0 indica um pequeno efeito na probabilidade de detectar doença.

As análises foram realizadas com o R for Windows, versão 3.4.4 (projeto R-Cran, <http://cran.r-project.org/>).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

A idade média (DP) foi de 52,4 (\pm 13,8 anos). Pacientes acima dos 60 anos, correspondiam a 63,4% da amostra, e 39,6% dos participantes eram mulheres. O índice de massa corporal (IMC) médio foi de 25 (\pm 4.4) kg/m², sendo apenas 12% classificados com obesidade.

O iohexol foi utilizado para medida de TFG em 312 (79 %) participantes das com uma média (DP) de 48 (\pm 15) mL/min/1.73m², com amplitude de 13 a 108 mL/min/1,73 m².

A etiologia da DRC mais prevalente nessa população foi glomerulopatia (26,5%), seguida por etiologia desconhecida (19%), hipertensão arterial sistêmica (17%) e diabetes mellitus (11,0%).

A média de idade dos doadores foi de 50,2 (\pm 16,5 anos), sendo mais elevada no grupo de pacientes com TFG menor. No entanto, as CrP eram semelhantes nos dois grupos, TFGm < 45 e TFGm \geq 45 mL/min/1.73m², com valores de 77 e 76 μ mol/L respectivamente. No primeiro ano de transplante, 30,5% dos pacientes tiveram diagnóstico de rejeição aguda, particularmente identificada nos pacientes com TFGm <45 mL/min/1.73m². Além disso, 76,5 % dos pacientes tiveram 3 ou mais incompatibilidades no HLA.

Tabela 2 - Características de receptores de transplante renal

Características	Total coorte	TFGm <45	TFGm ≥45
Nº de participantes – (%)	395 (100.0)	181 (46.0)	214 (54.0)
Média ± DP idade (anos)	52.4 ± 13.8	56.7 ± 13.1	48.8 ± 13.3
>60 anos, n (%)	140 (35.4)	86 (47.5)	54 (25.2)
Sexo feminino, n (%)	164 (39.6)	74 (41.0)	82 (38.3)
Média ± DP peso, Kg	70.2 ± 13.5	70.4 ± 13.6	70.0 ± 14.4
Média ± DP altura, cm	167.0 ± 9.5	166.5 ± 9.5	167.6 ± 9.6
Média ± DP SAC, m ²	1.80 ± 0.20	1.79 ± 0.19	1.78 ± 0.21
Média ± DP IMC, Kg/m ²	25.0 ± 4.4	25.3 ± 4.5	24.8 ± 4.4
IMC ≥30.0, n (%)	49 (12.4)	24 (13.3)	25 (11.7)
Mediana CrP, µmol /L [IIQ]	127 [94; 147]	148 [124; 183]	100 [85; 118]
Média ± DP TFGm, mL/min/1.73 m ²	48.0 ± 15.1	35.0 ± 7.4	58.7 ± 10.8
Clearance iohexol, n (%)	312 (79.0)	150 (77.3)	172 (80.3)
Mediana albuminúria, mg/g [IIQ]	3.8 [1.7; 9.9]	5.7 [2.2; 15.1]	2.4 [1.4; 5.7]
Albuminúria, n (%)			
AUCR <30 mg/g	359 (92.0)	156 (86.2)	275 (94.5)
AUCR 30-300 mg/g	36 (8.0)	25 (13.8)	11 (5.5)
Etiologia de DRC n (%)			
Glomerulonefrites	105 (26.5)	48 (26.5)	57 (26.5)
Hipertensão	68 (17.0)	35 (19.5)	33 (15.5)
Doença renal cística	57 (14.5)	28 (15.5)	29 (13.5)
Nefrite intersticial	47 (12.0)	16 (9.0)	31 (14.5)
Diabetes	43 (11.0)	21 (11.5)	22 (10.5)
Indeterminada	75 (19.0)	33 (18.0)	42 (19.5)
Rejeição aguda no primeiro ano, n (%)	120 (30.5%)	69 (38.0)	51 (24.0)
Média de idade do doador, anos	50.2 ± 16.5	56.7 ± 14.5	44.6 ± 16.0
Mediana CrP doador, µmol /L [IIR]	76 [57; 109]	77 [58-109]	76 [55-109]
HLA mismatch, n (%)			
Nenhum	5 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)
Um	35 (9.0)	20 (11.0)	15 (7.0)
Dois	53 (13.5)	22 (12.0)	31 (14.5)
Três	118 (30.0)	54 (30.0)	64 (30.0)
Quatro	133 (33.5)	56 (31.0)	77 (36.0)
Cinco ou mais	51 (13.0)	27 (15.0)	24 (11.0)

TFGm: taxa de filtração glomerular medida. IMC: índice de massa corpórea. SAC: Superfície de área corporal. IIQ: intervalo interquartil CrP: Creatinina plasmática. DRC: doença renal crônica. AUCR: taxa de albuminúria por creatininúria. Fatores de conversão: Para converter a creatinina plasmática (CrP) de mg / dL para µmol / L, multiplique por 88,4. A conversão aproximada da relação albumina / creatinina de mg / g para mg / mol é dividida por 10.

5.2 COMPARAÇÃO DE DESEMPENHO DE EQUAÇÃO

Na coorte total, o desempenho das equações CKD-EPI, MDRD, LMR e FAS foram clinicamente semelhantes em relação à mediana da diferença [IC95%] (7,5 [6,5; 9,0], 7,0 [6,0; 8,0], -3,0 [-4,0; -2,0] e 8,5 [7,5; 10,0] mL/min/1,73 m²) e IIQ (13,5 [12,0; 16,0], 9,5 [8,5; 10,5], 12,5 [11,5; 13,0] e 14,5 [14,0; 16,0] mL/min/1,73 m²). A equação LMR foi ligeiramente melhor que as CKD-EPI, MDRD e FAS quanto à precisão P₃₀ (86,5 [83,0; 90,0] vs. 69,0 [64,5; 73,5], 79,5 [75,0; 83,5] e 68,5 [66,5; 70,0] respectivamente, P <0,001,) (Tabela 3). Nos RTR com TFGm <45 mL/min/1,73 m², a equação LMR foi superior a CKDEPI e FAS quanto à precisão P₃₀ (85,0 [79,5; 90,0] vs. 67,0 [60,0; 73,5] e 59,5 [52,5; 67,0], P <0,001, respectivamente), mas a equação LMR não foi diferente da equação MDRD (74,0 [67,5; 80,0], P = 0,02) (Tabela 3).

Em relação aos RTR com TFGm ≥45 mL/min/1,73 m², a equação LMR não foi superior a equação de MDRD em relação ao viés (-3,5 [-6,0; -2,0] vs. 8,0 [6,5; 8,5]) e precisão P₃₀ (88,0 [83,0; 92,0] vs. 84,0 [79,0; 88,0], p = 0,2) (Tabela 3).

5.3 ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA

Em relação aos limites de concordância (2,5%;97,5% LoA, mL/min/1,73 m²) as equações MDRD, CKD-EPI e FAS superestimaram a TFG enquanto a equação de LMR subestimou a TFG na população total e nos subgrupos (Tabela 4). Em toda a população e em todos os subgrupos, nenhum CCC entre a TFGm e a TFGe por qualquer equação foi superior a 0,900; os resultados foram abaixo de 0,805, ou seja, de concordância fraca (Tabela 3).

Tabela 3 - Emparelhamento entre as diferenças dos grupos para performance

Emparelhamento	Diferença mediana	Valor P	Diferenças de P₃₀	Valor P
População total (n=395)				
CKD-EPI – MDRD	2.0 (1.3; 3.0)	0.4	-10.5 (-15.5; -9.5)	<0.001
CKD-EPI – LMR	11.2 (10.9; 12.0)	<0.001	-17.5 (-20.0; -14.5)	<0.001
CKD-EPI – FAS	-1.4 (-1.8; -0.8)	0.19	2.0 (-1.5; 5.0)	0.2
MDRD – LMR	9.6 (9.2; 10.1)	<0.001	-7.0 (-10.0; -4.5)	0.001
MDRD – FAS	-2.1 (-3.4; -1.4)	0.20	12.0 (9.0; 15.0)	<0.001
TFGm <45 mL/min/1.73 m² (N=181)				
CKD-EPI – MDRD	0.5 (0.0; 1.0)	0.3	-7.0 (-12.0; -2.5)	<0.001
CKD-EPI – LMR	7.2 (6.8; 7.5)	<0.001	-18.5 (-22.5; -14.0)	<0.001
CKD-EPI – FAS	-2.3 (-3.0; -1.7)	0.02	7.0 (0.5; 11.5)	0.01
MDRD – LMR	8.5 (6.8; 9.5)	<0.001	-11.0 (-15.0; -7.0)	0.02
MDRD – FAS	-1.5 (-2.5; -0.5)	0.03	14.5 (9.5; 19.0)	<0.001
TFGm ≥45 mL/min/1.73 m² (N=214)				
CKD-EPI – MDRD	4.2 (3.5; 5.6)	0.04	-13.0 (-17.0; -9.0)	<0.001
CKD-EPI – LMR	14.0 (13.2; 14.5)	<0.001	-17.0 (-20.5; -13.0)	<0.001
CKD-EPI – FAS	0.0 (-0.8; 1.00)	0.7	-3.0 (-5.0; 0.5)	0.15
MDRD – LMR	10.4 (9.8; 11.2)	<0.001	-4.0 (-7.0; 0.5)	0.2
MDRD – FAS	-3.5 (-5.7; -2.0)	0.04	10.5 (6.5; 14.0)	<0.001

Abreviações: CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation; LMR, Lund-Malmö Revised equation; FAS, Full Age Spectrum equation; BIS 1, Berlin Initiative Study 1 equation; IC, intervalo de confiança calculado pelo método bootstrap. A diferença mediana é a diferença entre os equações menos a Taxa de filtração medida. Os intervalos de confiança (IC95%) foram calculados por um método de bootstrap (2.000 bootstraps) sobre todas as diferenças de medidas.

Tabela 4 - Viés, precisão e acurácia para as equações de estimativa de TFG

	CKD-EPI	MDRD	LMR	FAS
População total (n=395)				
Mediana do viés, mL/min/1,73 m ² ,	7,5 (6,3; 9,2)	6,8 (6,0; 7,8)	-3,1 (-4,2; -1,8)	8,6 (7,3; 10,0)
IIQ, mL/min/ 1,73 m ² ,	17,0 (15,1; 18,8)	9,3 (8,2; 10,3)	13,0 (12,2; 16,0)	14,8 (13,4; 16,6)
Média do viés mL/min/1,73 m ² ,	9,4 (8,1; 10,7)	9,0 (8,1; 10,0) ^b	-2,4 (-3,2; -1,2) ^b	10,5 (9,2; 11,6)
2,5%; 97,5% LoA, mL/min/1,73 m ² ,	-36,5; 15,5	-28,5; 18,5	-17,5; 21,0	-35,0; 14,5
P ₃₀ , %	69,0 (64,5; 73,5)	79,5 (75,0; 83,5)	86,5 (83,0; 90,0)	68,5 (66,5; 70,0)
EQM	0,186 (0,172; 0,207)	0,191 (0,176; 0,213)	0,191 (0,177; 0,212)	0,190 (0,176; 0,212)
CCC	0,752 (0,712; 0,788)	0,793 (0,755; 0,826)	0,804 (0,768; 0,835)	0,719 (0,675; 0,758)
TFGm <45mL/min/1,73m² (n=181)				
Mediana do viés, mL/min/1,73 m ² ,	4,8 (3,0; 6,7)	5,4 (4,5; 6,7)	-3,0 (-4,0; -1,0)	7,3 (6,1; 9,0)
IIQ, mL/min/1,73 m ² ,	13,0 (11,4; 15,2)	8,5 (6,2; 9,6)	9,0 (8,0; 13,0)	13,3 (10,7; 15,4)
Média do viés mL/min/1,73 m ² ,	6,2 (4,7; 7,6)	7,4 (6,5; 8,3)	-1,8 (-2,9; -0,5)	8,3 (7,0; 9,6)
2,5%; 97,5% LoA, mL/min/1,73 m ² ,	-26,0; 13,5	-22,0; 14,0	-14,0; 17,5	-26,5; 10,0
P ₃₀ , %	67,0 (60,0; 73,5)	74,0 (67,5; 80,0)	85,0 (79,5; 90,0)	59,5 (52,5; 67,0)
EQM	0,185 (0,163; 0,221)	0,187 (0,167; 0,225)	0,190 (0,168; 0,230)	0,186 (0,166; 0,224)
CCC	0,553 (0,461; 0,633)	0,585 (0,489; 0,666)	0,593 (0,496; 0,676)	0,487 (0,396; 0,569)
TFGm >45mL/min/1.73m² (n=223)				
Mediana do viés, mL/min/1.73 m ² ,	10,0 (7,8; 11,4)	7,9 (6,4; 8,7)	-3,5 (-6,0; -2,0)	9,7 (8,1; 12,5)
IIQ mL/min/1.73 m ² ,	18,3 (15,9; 21,0)	9,8 (8,5; 12,5)	15,1 (11,7; 16,8)	15,9 (13,7; 19,5)
Média do viés mL/min/1.73 m ² ,	12,1 (10,2; 14,0)	10,4 (8,9; 12,0) ^b	-2,8 (-4,2; -2,0)	12,2 (10,3; 14,2)
2.5%; 97.5% LoA, mL/min/1.73 m ² ,	-15,5; 39,5	-20,5; 33,0	-25,0; 19,5	-17,0; 40,5
P ₃₀ , %	71,0 (65,0; 77,0)	84,0 (79,0; 88,0) ^b	88,0 (83,0; 92,0)	74,0 (68,0; 79,5)
EQM	0,135 (0,123; 0,153)	0,138 (0,124; 0,157)	0,137 (0,124; 0,154)	0,138 (0,126; 0,159)
CCC	0,448 (0,368; 0,522)	0,533 (0,445; 0,611)	0,553 (0,466; 0,629) ^b	0,426 (0,344; 0,501)

Intervalos de Confiança de 95% [IC 95%]. IIQ é o intervalo interquartil da diferença entre mGFR e eGFR. LoA: limites de concordância; P30: porcentagem de estimativas 30% TFGm; EQM: erro quadrático médio para a regressão da TFGe na TFGm; CCC: coeficiente de correlação de concordância

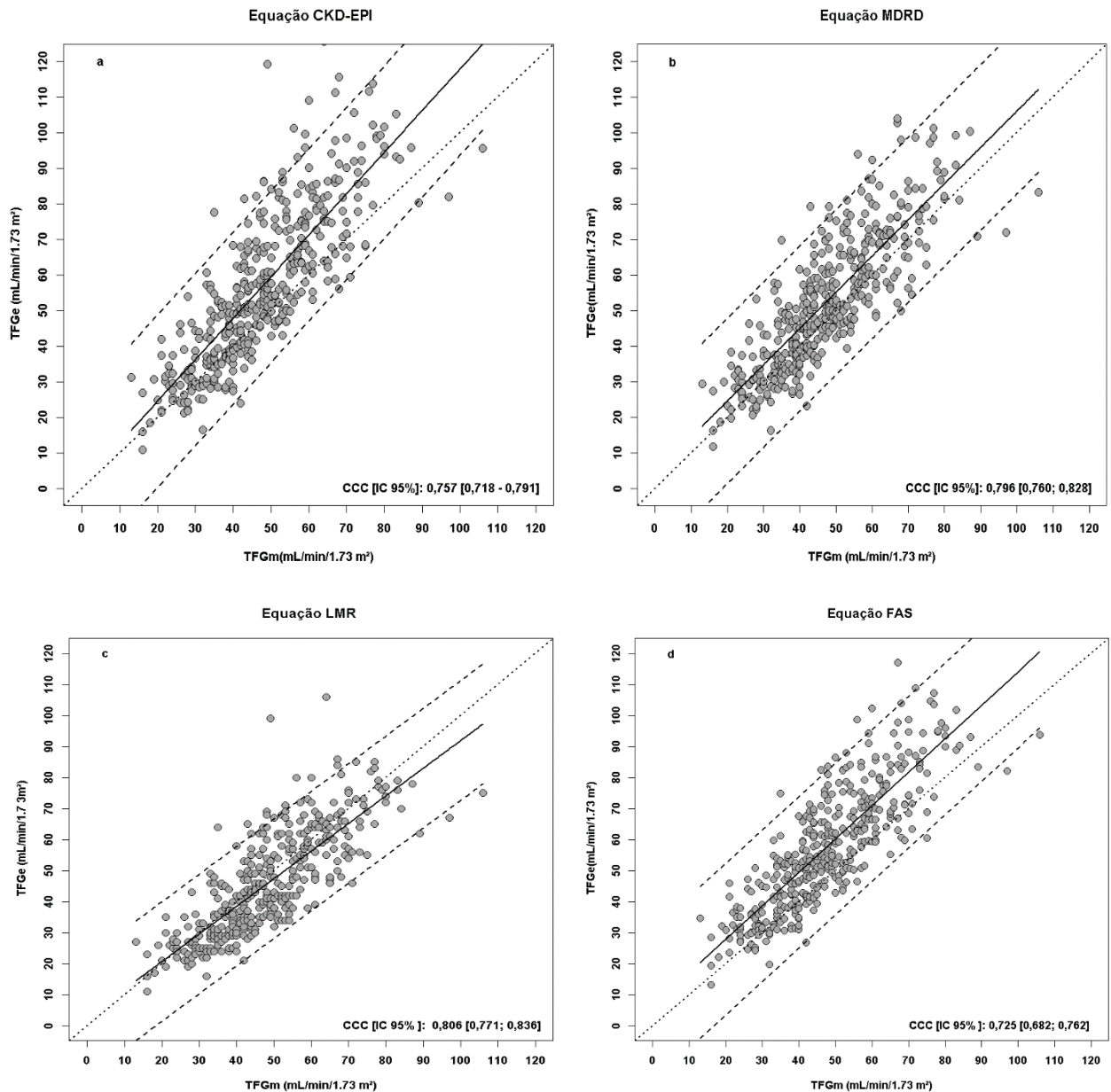


Figura 1 - Gráficos de dispersão mostrando, para cada equação, a TFG estimada versus a TFG medida (mL/min/1,73 m²). A linha contínua representa a regressão de linha. As linhas traçadas representam os limites de IC 95%. Abreviação: TFG, taxa de filtração glomerular.

5.4 ANÁLISE DA CURVA ROC

Não houve diferença significativa na curva ROC das equações CKD-EPI, MDRD, LMR e FAS (0,927 [0,903; 0,950], 0,923 [0,923; 0,948], 0,917 [0,892; 0,943] e 0,927 [0,903; 0,950], $p = 0,3$) para prever uma TFG <45 mL/min/1.73m². No entanto, a equação LMR teve a melhor razão de verossimilhança positiva [IC 95%]: 10,65 [6,84; 17,46] (Tabela 5 e Figura 3).

Tabela 5 - Análise de curva ROC para as equações de estimativa de TFG para prever TFGm <45 mL/min/1.73m² (n=191)

	CKD-EPI	MDRD	LMR	FAS
ROC	0.920 (0.894; 0.944)	0.918 (0.910; 0.944)	0.913 (0.883; 0.939)	0.919 (0.893; 0.944)
Sensibilidade	0.818 (0.761; 0.874)	0.829 (0.774; 0.884)	0.746 (0.682; 0.809)	0.834 (0.780; 0.888)
Especificidade	0.864 (0.819; 0.910)	0.837 (0.787; 0.886)	0.930 (0.896; 0.964)	0.836 (0.787; 0.886)
Valor preditivo positivo	0.836 (0.782; 0.891)	0.811 (0.754; 0.867)	0.900 (0.852; 0.948)	0.812 (0.756; 0.868)
Valor preditivo negativo	0.849 (0.801; 0.896)	0.852 (0.804; 0.900)	0.812 (0.763; 0.861)	0.856 (0.809; 0.904)
Razão de verossimilhança positiva	6.34 (4.27; 8.52)	5.10 (3.71; 6.91)	10.65 (6.84; 17.46)	5.10 (3.72; 6.95)
Razão de verossimilhança negativa	0.21 (0.15; 0.29)	0.20 (0.15; 0.28)	0.27 (0.21; 0.35)	0.198 (0.142; 0.276)

ROC: área sobre a curva. VPP: valor preditivo positivo VPN: valor preditivo negativo RVP: razão de verossimilhança positiva. RVN: razão de verossimilhança negativa. Intervalo de confiança (95% IC)

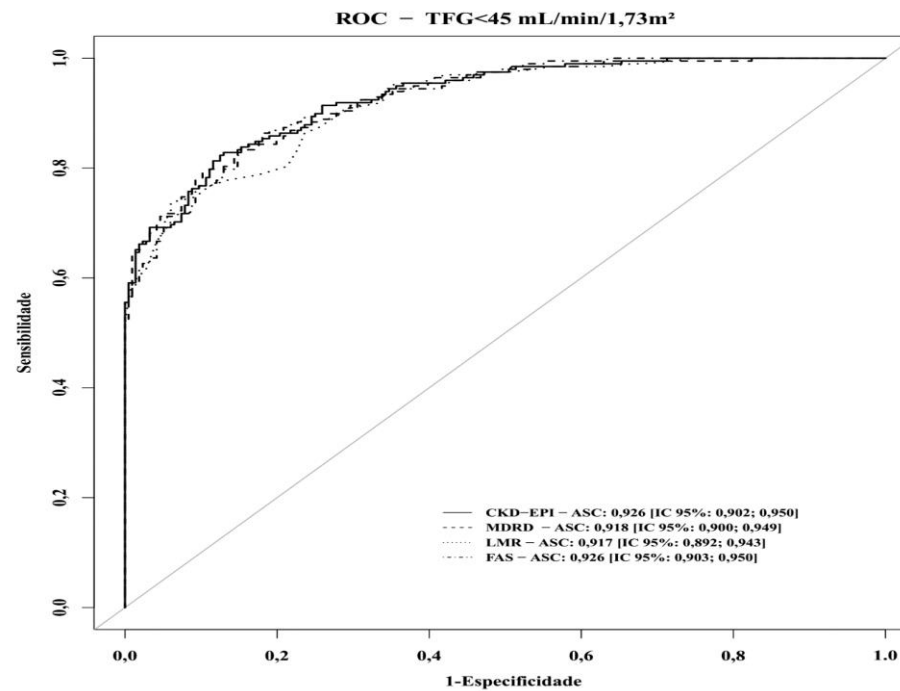


Figura 2 - Receiver Operating Characteristic (ROC) para a capacidade da TFGe detectar TFGm <45 mL/min/1,73 m²

6 DISCUSSÃO

O monitoramento da função renal do aloenxerto TFG é necessário para a detecção da disfunção do aloenxerto renal.⁽⁶⁰⁾ Os RTR são um subgrupo de pacientes com DRC caracterizada pela presença de um único rim funcional, em uso de medicamentos imunossupressores potencialmente nefrotóxicos e com um histórico de DRC. A maioria dos estudos na literatura com RTR descrevem a TFG em valores inferiores à 60 mL/min/1,73 m². Nesse estudo, a média de TFGm foi 48.0 ± 15.1 mL/min/1,73 m².^(14,15,46,62) ou seja, semelhante a bibliografia disponível.^(13,14,41,53) Portanto, o diagnóstico precoce influencia diretamente nos desfechos do transplante.⁽⁶¹⁾ Atualmente, está em discussão qual a melhor equação para estimar a TFG nessa população.⁽¹⁾

Nesse estudo, foi constatado que as equações mais recentes não tiveram melhor desempenho que as demais e que a precisão do P₃₀ foi inferior a 90% em todas as equações avaliadas.

Apesar de uma revisão sistemática onde as equações CKD-EPI e MDRD tiveram desempenho superior em 3.622 receptores de órgãos sólidos,⁽⁶⁾ o presente estudo não encontrou essa superioridade. A literatura descreve que uma equação para TFG é sempre melhor nas populações que se assemelham àquela onde foi desenvolvida. Por exemplo, a equação CKD-EPI foi desenhada em populações da América do Norte e Europa com uma ampla faixa etária, incluindo pacientes sem DRC; mas a proporção de RTR dentro dos conjuntos de dados de validação interna foi de apenas 4.0%⁽⁴⁶⁾. Isso corrobora a baixa performance da equação CKD-EPI nesse estudo.

A equação MDRD, além de não ter incluído RTR na amostra, tem uma limitação importante na população geral: ela subestima a TFG diante da concentração normal de CrP.⁽⁴⁴⁾ Consequentemente, produz uma superestimação da prevalência de DRC em pacientes com DRC estágio I-II. Buron e cols⁽⁴⁴⁾ compararam os resultados de 13 estudos publicados realizados em RTR. Esse autor demonstrou resultados heterogêneos com diferenças médias variando de 11,4 a 4,5 mL/min/1,73 m² e precisão do P₃₀ de 65% a 94%.⁽⁴⁴⁾ Essas diferenças podem ser explicadas pelo tamanho da amostra, características demográficas, os vários métodos de referência utilizados determinação de TFG e não-padronização do ensaio CrP.

Shaffi e cols⁽⁶⁾ avaliaram também o desempenho do MDRD em pacientes transplantados de vários órgãos (53% eram RTR) de 5 diferentes populações clínicas e relataram um viés absoluto médio de 10,6 (IC 99,6%, 10,1-11,1) e um P₃₀ de 78,9% (IC 99,6%, 76,9% -80,8%) que está próximo os resultados obtidos no presente estudo. Além disso, vários estudos prévios relataram desempenho superior da equação MDRD em comparação com CKD-EPI em KTR.^(6, 63, 64) Assim como o presente estudo confirma a superioridade do MDRD comparativamente ao CKD-EPI.

A equação LMR, desenvolvida em uma corte sueca caucasiana de 850 indivíduos, com idade entre 18 e 95 anos, a proporção de pacientes transplantados é desconhecida.⁽¹⁶⁾ Em uma publicação recente com 263 RTR de idade superior a 60 anos e com TFGm média <60 mL/min/1.73m² descreveu um melhor desempenho do LMR.⁽⁶⁵⁾ Neste estudo, essa equação previu a TFG com maior precisão e acurácia do que as demais equações estudadas.

A equação FAS possui uma estrutura simples comparada com as equações MDRD, CKD-EPI e LMR. Baseia-se na padronização de CrP: CrP/Q, onde Q é o CrP mediana de populações saudáveis em relação a idade e sexo.⁽⁴⁷⁾ A equação teve o mesmo desempenho em crianças, adolescentes, adultos e idosos em uma população de 6.870 pacientes saudáveis e com DRC (nenhum RTR) com média de TFGm de 67,2 ± 13,3 mL/ min/1,73 m².⁽⁴⁷⁾ A equação FAS foi inferior a LMR e MDRD provavelmente devido as características específicas da população transplantada dessa população estudada.

Finalmente, em toda a população e em todos os subgrupos, nenhuma das equações mostrou um P₃₀> 90%, que é o critério de desempenho aceitável de acordo com as recomendações do KDOQI. Todas as equações tiveram um CCC abaixo de 0,805, ou seja, concordância fraca. Isso reforça os achados da literatura que a estimativa da TFG para a população geral de DRC é inadequada.

7 RELEVÂNCIAS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os pontos fortes do presente estudo incluíram o uso de uma população representativa de RTR um ano pós-transplante para determinar probabilidades pré-teste, o uso de ensaios padronizados para dosagem de CrP e de métodos estatísticos rigorosos para avaliação de testes diagnósticos usando variáveis contínuas.

No entanto, possui também várias limitações. Primeiro, a população era predominantemente europeia e os resultados não podem ser estendidos a outras populações étnicas (por exemplo afro-americanos). Em segundo lugar, foi realizado em um único centro. Terceiro, o desempenho das equações da TFG_e e TFG_m <30 ou > 90 mL/min/1,73 m² não foram especificamente examinados devido ao pequeno número de pacientes nesses subgrupos. E por fim, o uso de CrP isoladamente, tem algumas limitações bem conhecidas.

8 CONCLUSÃO

Nesse grupo de RTR as equações CDK-EPI, MDRD, LMR e FAS quando comparadas à depuração da inulina ou iohexol, tiveram um desempenho diagnóstico moderado. Cada equação teve limitações no seu desempenho, em relação a precisão, acurácia e curva ROC.

Os RTR deveriam ser submetidos à medida direta da TFG com um marcador exógeno visto que as equações possuem limitada capacidade de precisão para função renal.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
2. National Kidney Foundation. K\DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S266,2002 (suppl1).
3. Deinum J, Derkx FH. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? *Lancet.* 2000;356(9242):1624-5.
4. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, Beta 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biomed Anal.* 2001;24(5-6):835-42.
5. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1855-62.
6. Shaffi K, Uhlig K, Perrone RD, Ruthazer R, Rule A, Lieske JC, et al. Performance of creatinine-based GFR estimating equations in solid-organ transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(6):1007-18.
7. Huang Y, Tilea A, Gillespie B, Shahinian V, Banerjee T, Grubbs V, et al. Understanding Trends in Kidney Function 1 Year after Kidney Transplant in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2017, 28(8):2498-2510.
8. KDIGO. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
9. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3):411-24.
10. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, et al. Chronic kidney disease stage in renal transplantation classification using cystatin C and creatinine-based equations. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(10):3013-20.

11. Mariat C, Alamartine E, Barthelemy JC, De Filippis JP, Thibaudin D, Berthoux P, et al. Assessing renal graft function in clinical trials: can tests predicting glomerular filtration rate substitute for a reference method? *Kidney Int.* 2004;65(1):289-97.
12. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation.* 2006;81(2):202-6.
13. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, et al. One-year posttransplant renal function is a strong predictor of long-term kidney function: results from the Neoral-MOST Observational Study. *Transplant Proc.* 2003;35(8):2863-7.
14. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):486-95.
15. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1963-72.
16. Bjork J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmo Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(3):232-9.
17. 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(5):798-806.
18. Steinberg EP, Eknoyan G, Levin NW, Eschbach JW, Golper TA, Owen WF, et al. Methods used to evaluate the quality of evidence underlying the National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines: description, findings, and implications. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):1-11.
19. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum

- creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):221-6.
20. Santos J, Martins LS. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: Still searching for the best marker. *World J Nephrol.* 2015;4(3):345-53.
 21. Shannon JA, Smith HW. The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. *J Clin Invest* 1935, 14(4):393-401.
 22. Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, et al. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(11):1826-35.
 23. Israni AK, Kasiske BL. Laboratory Assessment of Kidney Disease: Glomerular Filtration Rate, Urinalysis, and Proteinuria. In: Brenner & Rector Eds. 9.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. p. 868-96
 24. Kirsztajn GM. Assessment of glomerular filtration rate. *J Bras Pathol Med,* 2007; v43,p 257-26.
 25. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis.* 1990;16(3):224-35.
 26. Brochner-Mortensen J. Routine methods and their reliability for assessment of glomerular filtration rate in adults, with special reference to total [51Cr]EDTA plasma clearance. *Dan Med Bull.* 1978;25(5):181-202.
 27. Brown SC, O'Reilly PH. The estimate of glomerular filtration rate during urography. Acceptability of a nonionic contrast medium as a marker of renal function. *Invest Radiol.* 1992;27(10):774-8.
 28. Eriksson CG, Kallner A. Glomerular filtration rate: a comparison between Cr-EDTA clearance and a single sample technique with a non-ionic contrast agent. *Clin Biochem.* 1991;24(3):261-4.
 29. Rocco MV, Buckalew VM, Jr., Moore LC, Shihabi ZK. Capillary electrophoresis for

- the determination of glomerular filtration rate using nonradioactive iohexol. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(2):173-7.
30. Shihabi ZK, Constantinescu MS. Iohexol in serum determined by capillary electrophoresis. *Clin Chem.* 1992;38(10):2117-20.
31. Shafi T, Levey AS. Measurement and Estimation of Residual Kidney Function in Dialysis Patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):93-104.
32. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998;7(6):675-80.
33. Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E, et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(2):257-63.
34. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-2483.
35. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53.
36. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2019;21(7):1855-62.
37. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(3):297-304.
38. Lamb EJ, Stevens PE. Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(3):258-66.
39. Johnson D. Evaluation of renal function: use of cystatin C measurement in evaluating kidney function. *Nephrology (Carlton)* 2005;10 (suppl4) S157-S167.

40. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Ito H, Kobayashi N, Shou I, Funabiki K, et al. Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron*. 2002;92(1):224-6.
41. Thomas C, Thomas L. Renal Failure - Measuring the Glomerular Filtration Rate. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(51-52):849-54.
42. Sjostrom P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005;65(2):111-24.
43. Boima V. Creatinine based equations and glomerular filtration rate: interpretation and clinical relevance. *Ghana Med J*. 2016 Sep;50(3):119-121.
44. 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(6):461-70.
45. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH, 3rd. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008;6(3):153-60.
46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
47. 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(3):497-507.
48. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
49. Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Prevalence of CKD in the United States: A

Sensitivity Analysis Using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):218-28.

50. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1):93-108.
51. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Gronhagen-Riska C, Neumayer HH, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation.* 2005;79(9):1160-3.
52. First MR. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 1:i3-6.
53. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50(1):235-42.
54. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
55. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007;40(5-6):383-91.
56. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):79-83.
57. White CA, Knoll GA, Poggio ED. Measuring vs estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2010;24(1):18-27.
58. Luis-Lima S, Marrero-Miranda D, Gonzalez-Rinne A, Torres A, Gonzalez-Posada JM, Rodriguez A, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate in Renal Transplantation: The Nephrologist in the Mist. *Transplantation.* 2015;99(12):2625-

- 33.
59. Raju DL, Grover VK, Shoker A. Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient. *Clin Transplant*. 2005;19(2):259-68.
60. Yang Y, Kim KY, Hwang I, Yim T, Do W, Kim MJ, et al. Cystatin C-Based Equation for Predicting the Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2017;49(5):1018-22.
61. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem*. 2010;56(3):474-7.
62. Fauvel JP, Hadj-Aissa A, Buron F, Morelon E, Ducher M. Performance of estimated glomerular filtration rates to monitor change in renal function in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):3096-100.
63. Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, Morelon E, Steghens JP, Ducher M, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation*. 2011;92(9):1005-11.
64. 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.
65. Heldal K, Midtvedt K, Hartmann A, Reisaeter AV, Heldal TF, Bergan S, et al. Estimated glomerular filtration rate in stable older kidney transplant recipients-are present algorithms valid? A national cross-sectional cohort study. *Transpl Int*. 2018;31(6):629-38.

ANEXO

ARTIGO 1 – PUBLICADO: “Regarding "Combination of pediatric and adult formulas yield valid glomerular filtration rate estimates in young adults with a history of pediatric chronic kidney disease". Selistre L, Rabilloud M, De Souza V, Iwaz J, Bertoldo M, De Figueiredo CP, Lemoine S, Cochat P, Dubourg L. *Kidney Int.* 2018 Oct;94(4):827-828. doi: 10.1016/j.kint.2018.05.029.

protein expression in the kidney in adult humans.³ However, this does not rule out expression and function during renal development in humans. Thus, it is possible that the *SOX11* variants identified by Neirijnck and colleagues are coincidental, very rare benign variants. The intriguing alternative is that different *SOX11* protein domains play roles in renal and brain development, with non-DNA-binding protein domains playing a role in renal development.

1. Neirijnck Y, Reginensi A, Renkema KY, et al. *Sox11* gene disruption causes congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Kidney Int.* 2018;93:1142–1153.
2. Hempel A, Pagnamenta AT, Blyth M, et al. Deletions and de novo mutations of *SOX11* are associated with a neurodevelopmental disorder with features of Coffin-Siris syndrome. *J Med Genet.* 2016;53:152–162.
3. The Human Protein Atlas. *SOX11*. Available at: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000176887-SOX11/tissue>. Accessed June 6, 2018.

Alisdair McNeill¹

¹University of Sheffield, The Sheffield Institute for Translational Neuroscience, Sheffield, South Yorkshire, UK

Correspondence: Alisdair McNeill, University of Sheffield, The Sheffield Institute for Translational Neuroscience, 385a Glossop Road, Sheffield, South Yorkshire S102HQ, UK. E-mail: a.mcneill@sheffield.ac.uk

Kidney International (2018) 94, 826–827; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.06.014>

Copyright © 2018, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

The author replies: We would like to thank Dr. McNeill for his reflections on “Are Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract Part of the of *SOX11* Syndrome?”¹ We agree that, similarly to the mouse,^{2,3} *SOX11* is unlikely to be expressed in the adult human kidney. However, congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) syndrome is rooted in kidney formation, and *SOX11* has been recently shown to be dynamically expressed during human kidney development using single-cell RNA sequencing analysis.⁴ Although to date, patients with neurodevelopmental abnormalities that carry *SOX11* mutations have not been reported to have urogenital abnormalities, CAKUT is a highly variable disorder, and subtle renal abnormalities, such as duplex kidneys or mild renal hypoplasia, may have remained undetected. Interestingly, 35% of patients with Coffin-Siris syndrome have renal abnormalities including horseshoe kidneys and renal hypoplasia.⁵ At present, we cannot and do not claim that the identified *SOX11* variants are all pathogenic, because this will require modeling them using an *in vivo* system. The hypothesis that the rare *SOX11* variants detected in the CAKUT cohort may affect a function that is independent of the transcriptional activator is interesting, but will also require further experiments. In any case, our data identified *SOX11* as a strong candidate gene for CAKUT that should be considered in patients with such disorders. Similarly, it seems advisable to routinely screen patients with heterozygous *SOX11* mutations for renal abnormalities.



1. McNeill A. Are congenital anomalies of the kidney and urinary tract part of the *SOX11* syndrome? *Kidney Int.* 2018;94:826–827.
2. Neirijnck Y, Reginensi A, Renkema KY, et al. *Sox11* gene disruption causes congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Kidney Int.* 2018;93:1142–1153.
3. Park J, Shrestha R, Qiu C, et al. Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease. *Science.* 2018;360:758–763.
4. Lindstrom NO, Guo J, Kim AD, et al. Conserved and divergent features of mesenchymal progenitor cell types within the cortical nephrogenic niche of the human and mouse kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:806–824.
5. Schrier Vergano S, Santen G, Wiecek D, et al. Coffin-Siris syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2018.

Andreas Schedl¹

¹University of Nice Sophia Antipolis, Inserm, CNRS, iBV, Nice, France

Correspondence: Andreas Schedl, Inserm UMR1091, Centre de Biochimie, Parc Valrose, 06108 Nice, France. E-mail: Schedl@unice.fr

Kidney International (2018) 94, 827; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.06.015>

Copyright © 2018, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Regarding “Combination of pediatric and adult formulas yield valid glomerular filtration rate estimates in young adults with a history of pediatric chronic kidney disease”



To the editor: Recently, Ng *et al.*¹ reported that the average of pediatric (serum creatinine-only equation from the Kidney Disease in Children study [CKiD_{SCR}]) and adult (serum creatinine-only equation from the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration consortium [CKD-EPI_{SCR}]) creatinine-based estimate of the glomerular filtration rate (GFR) yielded valid estimates in young adults. We analyzed the diagnostic performance of this “average” using a data set of 543 patients² (273 women) aged 18 to 26 years with inulin-measured GFR from 5 to 135 ml/min per 1.73 m². A linear mixed-effects model was employed to model the set of GFRs and assess the performance of Ng *et al.*'s equation in terms of bias (mean of difference between estimated and measured GFR), precision (limits of agreement), concordance correlation coefficient, and accuracy (percentage of estimates 30% higher or lower than the measured GFR and root mean square error). The results are shown in Table 1.

Although the average CKD-EPI_{SCR} and CKiD_{SCR} did not stem from a specific subpopulation, their diagnostic performances were comparable with those of the CKiD_{SCR} in our population. Thus, 2 conclusions can be drawn: (i) the average of CKD-EPI_{SCR} and CKiD_{SCR} overestimated the measured GFR, whereas the CKiD_{SCR} underestimated the measured GFR but without statistically significant differences; (ii) the regular correlation of all equation results in our population

Table 1 | Bias, precision, and accuracy of the 3 GFR equations

Performance criterion	CKD-EPI _{SCr}	CKiD _{SCr}	Average of CKD-EPI _{SCr} and CKiD _{SCr}
Mean bias (95% CI)	16.5 (15.0, 18.0) ^{a,b}	-5.0 (-9.0, -2.0)	6.0 (3.5, 8.0)
2.5%, 97.5% LoA	-5.0, 38.5	-22.0, 33.0	-22.0, 33.0
P ₃₀ (95% CI)	71.5% (67.5, 75.0) ^{a,b}	85.0% (82.5, 88.5)	86.0% (82.0, 91.0)
RMSE (95% CI)	13.90 (13.86, 13.94)	24.95 (24.90, 25.00)	18.45 (18.37, 18.53)
CCC (95% CI)	0.77 (0.73, 0.80) ^{a,b}	0.79 (0.75, 0.82)	0.82 (0.80, 0.85)

CCC, concordance correlation coefficient; CI, confidence interval; CKD-EPI_{SCr}, serum creatinine-only equation from the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration consortium; CKiD_{SCr}, serum creatinine-only equation from the Kidney Disease in Children study; GFR, glomerular filtration rate; LoA, limits of agreement; P₃₀, relative to measured GFR and the percentage of estimates within 30% of the measured GFR; RMSE, root mean square error.

Values were obtained with a population of 543 patients and measured GFR range of 87.5 ± 27.5 ml/min per 1.73 m² (mean ± SD of glomerular filtration rate by inulin clearance).

^aP < 0.05 for difference between CKiD_{SCr} and any other equation.

^bP < 0.05 for difference between mean CKD-EPI_{SCr} and CKiD_{SCr} and any other equation.

may be due to highest GFR levels versus those in Ng *et al.*'s study (mean ± SD: 87.5 ± 27.5 ml/min per 1.73 m² versus 49.2 ± 22.5 ml/min per 1.73 m²).

Given these statements, we suggest performing a multicenter study that would include the above-mentioned as well as other equations (e.g., full-age spectrum³) to check their performance in the transition phase from childhood to adulthood.

1. Ng DK, Schwartz GJ, Schneider MF, et al. Combination of pediatric and adult formulas yield valid glomerular filtration rate estimates in young adults with a history of pediatric chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;94:170–177.
2. Selistre L, Rabilloud M, Cochat P, et al. Comparison of the Schwartz and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate in children, adolescents, and adults: a retrospective cross-sectional study. *PLoS Med.* 2016;13:e1001979.
3. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:798–806.

Luciano Selistre¹, Muriel Rabilloud², Vandréa De Souza¹, Jean Iwaz³, Mariana Bertoldo¹, Carlos Poli De Figueiredo⁴, Sandrine Lemoine⁵, Pierre Cochat⁶ and Laurence Dubourg⁷

¹Medicine, Universidade De Caxias Do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil; ²Laboratoire Biostatistique Santé, Université Claude-Bernard Lyon, Lyon, France; ³Biostatistics, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ⁴Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia), IPB/HSL/FAMED, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ⁵Faculté de Médecine, Université Claude Bernard Lyon, Lyon, France; ⁶Centre de Référence des Maladies Rénales Rares Néphrogones, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron, France; and ⁷Exploration Fonctionnelle Rénale et Métabolique, Groupement Hospitalier Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Correspondence: Luciano da Silva Selistre, Service de Biostatistique des Hospices Civils de Lyon, 162 Avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03, France. E-mail: selistre71@gmail.com

Kidney International (2018) 94, 827–828; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.029>

Copyright © 2018, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

The authors reply: We read with interest the letter by Selistre *et al.*¹ and commend them for using an independent sample of young adults. They present several findings consistent with our article²: overestimation by the serum creatinine-only equation from the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration consortium (CKD-EPI_{SCr}), underestimation by the serum creatinine-only equation from the Kidney Disease in Children study (CKiD_{SCr}), and their average yielding a higher proportion within 30% (P₃₀) and concordance correlation coefficient than each one alone. Furthermore, the bias of CKiD_{SCr} in the 2 studies was similar (-5.0 vs. -5.6 ml/min per 1.73 m²), but the CKD-EPI_{SCr} overestimation bias was substantially higher than was observed in our CKiD cohort (+16.5 vs. +8.2). The CKD-EPI_{SCr} overestimation bias may be due to higher GFR in their sample, and it should be noted that proportional biases were similar between the 2 populations (+18.9% [=16.5/87.5] vs. +16.7% [=8.2/49.2] in CKiD). Using this metric of proportional bias, the CKiD_{SCr} equation performed better in their population (-5.7% vs. -11.3% in CKiD), which is consistent with their previous publication³ concluding that the CKiD_{SCr} equation was valid for 18- to 40-year-olds.

Another difference was their use of urinary clearance of inulin compared with plasma clearance of iohexol in CKiD. GFR measured by iohexol will slightly overestimate urinary inulin GFR due to enterohepatic iohexol clearance.⁴ Differences in populations and measurement instruments may explain some of the discrepancies in results, but the inferential consistency is reassuring.

We position our article as providing a simple tool for immediate clinical use when both pediatric and adult equations are easily calculated from serum creatinine. At the same time, estimation of GFR using multiple markers (e.g., cystatin C) is preferred, and for young adults, the CKD-EPI_{SCr-Cys} and CKiD_{SCr-Cys} formulas yield GFR estimates with excellent agreement.²

1. Selistre L, Rabilloud M, De Souza V, et al. Regarding "Combination of pediatric and adult formulas yield valid glomerular filtration rate estimates in young adults with a history of pediatric chronic kidney disease". *Kidney Int.* 2018;94:827–828.
2. Ng DK, Schwartz GJ, Schneider MF, et al. Combination of pediatric and adult formulas yield valid glomerular filtration rate estimates in young adults with a history of pediatric chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;94:170–177.
3. Selistre L, Rabilloud M, Cochat P, et al. Comparison of the Schwartz and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate in children, adolescents, and adults: a retrospective cross-sectional study. *PLoS Med.* 2016;13:e1001979.
4. Berg UB, Bäck R, Celsi G, et al. Comparison of plasma clearance of iohexol and urinary clearance of inulin for measurement of GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:55–61.

ARTIGO 2 – SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO

Performance of new creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate in deceased donor renal transplant recipients

Luciano Selistre^{1,2}, Sandrine Lemoine^{1,3,4}, Allyriane Dantec⁵, Fanny Buron⁵, Vandréa de Souza^{1,2}, Mariana Bertoldo², Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo¹⁰, Thomas Rimmellé^{4,6}, Olivier Thauvat^{3,5,7}, Lionel Badet^{3,8}, Emmanuel Morelon^{3,5,7}, Antoine Sicard^{3,7*}, Laurence Dubourg^{1,3,9*}

1) Néphrologie, Dialyse, Hypertension et Exploration Fonctionnelle Rénale, Groupement Hospitalier Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, France

2) Universidade de Caxias do Sul - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, CAPES - Ministry of Education, Brazil

3) Université Lyon 1, Lyon, France

4) CarMeN: Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie & Nutrition-INSERM U1060/Lyon 1

5) Service de Transplantation, Néphrologie et Immunologie Clinique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

6) Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France

7) Unité INSERM U1111, Lyon, France

8) Service d'Urologie et Transplantation, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

9) Laboratoire de Biologie Tissulaire et d'ingénierie Thérapeutique (LBTI), UMR 5305 CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1, France

10) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author:

Luciano da Silva Selistre

Universidade de Caxias do Sul

Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130

ZIP 95070-560 - Caxias do Sul - Brazil

Tel: (+33) 472 115 137 - Fax: (+33) 472 115 141

E-mail: lsselist@ucs.br

ABBREVIATIONS

AUC, area under the receiver-operating curve

CCC, Concordance Correlation Coefficient

CI, confidence interval

CKD, chronic kidney disease

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration equation

eGFR, estimated glomerular filtration rate

FAS, Full Age Spectrum

GFR, glomerular filtration rate

HPLC, High Performance Liquid Chromatography

IDMS, isotope-dilution mass spectrometry-calibrated

IQR, interquartile range

KTR, kidney transplantation recipients

LCMS, liquid chromatography mass spectrometry

LMR, Lund-Malmö Revised

MDRD, Modification of Diet in Renal Disease Study equation

mGFR, measured glomerular filtration rate

PCr, plasma creatinine

PLR, likelihood ratio for a positive result

RMSE, root mean square error

ROC, receiver-operating curve

ABSTRACT

Background: Estimating glomerular filtration rate (GFR) is important for clinical management in kidney transplantation recipients (KTR). Very few studies have evaluated the performance of the new GFR estimating equations (Lund-Malmö Revised –LMR, and Full Age Spectrum –FAS) in KTR.

Methods: GFR was estimated (eGFR) using CKD-EPI, MDRD, LMR, and FAS equations and compared to GFR measurement (mGFR) by reference methods in 395 deceased-donor KTR. The equations performance was assessed using bias (median difference of eGFR and mGFR), precision (interquartile range of the difference), and accuracy (proportion of estimates 30% higher or lower than the mGFR, P_{30}). The area under receiver operating characteristic curves and the likelihood ratio for a positive result were calculated.

Results: In the total population, the LMR equation performance was superior regarding the mean [95%CI] difference in bias (-2.0 [-4.0; -1.5] mL/min/1.73m²) and P_{30} (85.5 [82.0; 89.0]) above other equations. The LMR equation had the best ability to correctly predict KTR with mGFR<45 mL/min/1.73 m² (positive likelihood ratio: 10.50, [8.64;12.78]).

Conclusion: When compared with inulin or iohexol clearance, the LMR creatinine equation is the most accurate, precise, least biased and the best likelihood ratio positive for estimation of GFR in the KTR.

Key words: Kidney transplantation; Glomerular Filtration Rate; CKD-EPI equation; MDRD equation; LMR equation; FAS equation

1 INTRODUCTION

Accurate assessment of glomerular filtration rate (GFR) is important for the management of kidney transplant recipients (KTR).[1,2] In addition, lower GFR at 1 year after KTR is associated with shorter allograft and patient survival [3-5] and 1-year post-KTR GFR is used as a prognosis factor.[5-7] Clinical practice guidelines therefore recommend monitoring kidney function to detect nephrotoxicity of immunosuppressive medications in order to identify early signs of rejection, to adjust drug dosage, and to estimate prognosis.[2,6]

Ideally, GFR is measured (mGFR) with an exogenous marker (inuline, iohexol, iothalamate, Cr EDTA *etc.*).[8] However, for technical reasons GFR is most often estimated (eGFR) using equations based on plasma creatinine (PCr).[1,2] Even though the performance of PCr equations in chronic kidney disease (CKD) has been demonstrated, the best equation to estimate GFR after KTR is debated.² Indeed, the specific characteristics of KTR patients (immunosuppressive treatments, history of chronic kidney disease (CKD), decreased muscle mass *etc.*) can change the performance of PCr-based equations estimating GFR established in CKD patients.²¹ Furthermore, the majority of 1-year post-KTR patients have a GFR below 60 mL/min/1.73m².^[3-5,9-12] Most of the time, GFR is estimated using the Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) or the Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD).[3,5,11,13-16] Recently, new PCr-based equations have been proposed to calculate eGFR in the general population, such as Lund-Malmö Revised (LMR)[17] and Full Age Spectrum (FAS),[18] but their performance in the KTR population has yet to be evaluated.

The present study was conducted to assess the performance of the most commonly used PCr-based equations (CKD-EPI and MDRD) and the most recently published PCr-

based equations (LMR and FAS) in a cohort of deceased-kidney-transplant recipient 1-year after graft.

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 Study population

The study considered a cross-sectional retrospective sample of 395 patients with KTR from deceased donors in a regional center of Transplant (Clinical Immunology and **Transplantation** department, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France). All patients were adults (≥ 18 years old) referred to undergo a routine GFR measurement one year after transplantation between June 2009 and June 2015. At that time the immunosuppression consisted of either tacrolimus in combination with mycophenolate sodium. Tacrolimus was C_0 monitored with a therapeutic window of 5 to 10 $\mu\text{g/L}$. The exclusion criteria were treatment by living donor, multiple transplantation (e.g. pancreas, liver), corticoid, cyclosporine A and trimethoprim treatments (figure 1). All procedures were carried out in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 2013 Helsinki Declaration and its later amendments or with comparable ethical standards. Precisely, an appropriate informed consent was obtained from each participant or his/her legal representatives. The consent form included information on the procedure itself as well as on the possibility of later use of the data for research purposes. According to French law applicable at the time of the study, an observational study that did not change routine management of patients did not need to be declared or submitted to a research ethics board (Loi Huriet-Sérusclat 88-1138, 20 December 1988 and its subsequent amendments, text available at <http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>).

Reliability assessment and comparisons between the four eGFR equations (CKD-EPI, MDRD, LMR, and FAS) were carried out on different subgroup of mGFR levels: <45 and ≥ 45 mL/min/1.73m².

2.2 Laboratory assessments

2.2.1 Measured GFR assessment

The mGFR was performed using standard methods (urinary inulin or plasma iohexol clearance). Briefly, urinary inulin clearance (GFR_{in}) (Inutest 25%; Fresenius, Kabi, Austria) was performed with a continuous infusion of polyfructosan 40 mg/kg after a priming dose of 30 mg/kg. Water diuresis was induced by oral administration of 5 mL/kg of water followed by 3 mL/kg every 30 min combined with an intravenous infusion of 0.9% sodium chloride. This enabled the patients to spontaneously empty their bladder every 30 min. Three to four urine samples were collected, and a blood sample was drawn mid-way through each collection period. The clearance value, calculated by the usual UV/P formula, was the mean value of three to four clearance periods. Plasma and urine polyfructosan were measured using the same enzymatic method, which has demonstrated very good specificity and reproducibility (within-run precision <1% and between-run precision <3.5%).[19]

Iohexol plasma clearance (GFR_{io}) was performed according to a standard technique that used a single-bolus injection. An IV injection of 6 mL of iohexol (Omnipaque 300 mg/mL; GE Healthcare SAS, Vélizy-Villacoublay, France) was administered, and blood samples were drawn from the contra lateral arm after 120, 180, and 240 min. The GFR_{io} was calculated from the slope of plasma concentrations using a 1-compartment model corrected using the Bröchner-Mortensen formula. The results were expressed per 1.73 m² according to the Dubois formula. The serum iohexol concentration was measured by High

Performance Liquid Chromatography (HPLC). External quality control was provided by Equalis (Uppsala, Sweden) every 3 months.

In our service with a sample of 140 non-KTR patients (unpublished data), the adjustment equation by Passing-Bablok regression[20] to GFR_{io} versus GFR_{in} was: $GFR_{io} = 0.92 \times GFR_{in} + 4.50$. The concordance correlation coefficient was 0.975. Passing Bablok regression is ideal for comparing clinical methods because it allows measurement error (imprecision) in both the X and Y variables, does not assume measurement error is normally distributed, and is robust against outliers.

2.2.2 Plasma creatinine measurement

All PCr measurements were performed using methods traceable to the National Institute of Standards and Technology creatinine standard reference (IDMS, isotope-dilution mass spectrometry-calibrated). From October 2003 to June 2010, PCr was obtained by a kinetic colorimetric compensated Jaffé technique (Roche Modular, Meylan, France) whose results were standardized by linear regression adjustment versus the concentrations obtained by liquid chromatography mass spectrometry (LCMS). The calibration equation was: $\text{standardized PCr} = 0.94 \times \text{Jaffé compensated serum creatinine in } \mu\text{mol/L} + 4.70$. The coefficient of correlation was 0.970. From June 2010, all PCr values were obtained by an enzymatic method traceable to the National Institute of Standards and Technology. According to KDIGO, the two techniques are considered relatively similar.[2,6] PCr is expressed in $\mu\text{mol/L}$.

2.3 Estimating GFR equations

The most used equations (CKD-EPI and MDRD) and the recently published ones (LMR and FAS) that are based on PCr-IDMS standardized methods were considered in the present study (Table 1).[17,18,21,22]

2.4 Statistical analyses

Statistical analyses

Bias (mean difference between eGFR and mGFR), precision (as the standard deviation [SD]) were by Deming regression. The accuracy was assessed using the root mean square error (RMSE) and the percentage of estimates within $\pm 30\%$ of the mGFR (P_{30}). Differences between mGFR and eGFR were considered clinically meaningful when three conditions were fulfilled: the biases differed by $>5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, the RMSEs differed by $>2\%$ and a $P_{30} > 90\%$.¹⁴

The Concordance Correlation Coefficient (CCC) was used to assess agreement between each eGFR and mGFR. We used logarithmic transformation because the heterogeneity of the difference increased with mGFR value. The CCC quantifies the agreement ranging from -1 to 1, with perfect agreement at 1. CCC has the following classification according to strength of agreement: >0.990 almost perfect, $0.950-0.990$ substantial, $0.900-0.949$ moderate, and <0.900 poor.

The relationship between mGFR and eGFR were illustrated using a regression and the Bland-Altman scatterplot (difference mean eGFR - mGFR versus mGFR) with regression lines to limits of agreement (2.5%; 97.5% LoAs).

The area under the receiver-operating curve (AUC) with logistic regression was used to determine the ability of the equations estimating GFR to discriminate between patients with mGFR $<45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. We used the likelihood ratio for a positive result as

supplementary analysis of receiver-operating curve (ROC). The likelihood ratio for a positive result (PLR) is = sensitivity/ (1-specificity). A PLR >10.0 indicates that the test result has a large effect; PLR 5.0-10.0 indicates that the test has a moderate effect and PLR <5.0 indicates a small effect on the probability of detect disease.

The 95% confidence intervals (CIs) were calculated using the bootstrap method BCa (2,000 bootstraps). P_{30} values were compared using Cochran Q with pairwise McNemar test. AUCs were compared using Delong Clarke-Pearson method.

The nominal p -value used to conclude to a statistical significance was <0.005. The *Holm-Bonferroni* method was used to correct for multiple comparisons and strongly controls the family-wise error rate at level alpha.

The analyses were performed with R for Windows, version 3.4.4 (R-Cran project, <http://cran.r-project.org/>).

3 RESULTS

3.1 Characteristics of the study population

In the 395 KTR, the mean (SD) age was 52.4 (13.8) years and 39.6% of participants were women. The GFR_{io} was used in 328 (79.2%) of the GFR measurements and mean of (SD) mGFR was 48.0 (15.1) mL/min/1.73 m²; and ranged from 13 to 108 mL/min/1.73 m². Among all KTR 76.5% had 3 or more HLA mismatches with 120 (30.5%) had one or several acute rejection episodes (Table 2).

3.2 Performance according to equation

In the total cohort, the performance of the CKD-EPI, MDRD, LMR and FAS equations were clinically similar regarding the mean bias [95%CI] (11.5 [10.5; 13.0], 9.0 [8.0; 10.0], -

2.0 [-4.0; -1.5] and 10.0 [8.5; 11.0] mL/min/1.73 m²) and SD (11.0 [9.7; 12.3], 9.4 [7.7; 12.8], 10.0 [9.2; 11.5] and 12.8 [11.6; 16.2] mL/min/1.73 m²). LMR equation was slightly better than CKD-EPI, MDRD and FAS regarding accuracy P₃₀ (86.5 [83.0; 90.0] vs. 69.0 [64.5; 73.5], 79.5 [75.0; 83.5] and 68.5 [66.5; 70.0] respectively, P<0.001, respectively) (Table 3). However, all equations had similar RMSE (Table 3).

In KTR with mGFR <45 mL/min/1.73 m², the LMR equation was superior to CKD-EPI and FAS regarding accuracy P₃₀ (85.0 [79.5; 90.0] vs. 67.0 [60.0; 73.5] and 59.5 [52.5; 67.0], P <0.001, respectively), but LMR equation was not difference MDRD equation (74.0 [67.5; 80.0], P=0.02) (Table 3).

In KTR with mGFR ≥45 mL/min/1.73 m², the LMR equation was superior to MDRD equation regarding bias (-2.0 [-3.0; -0.5] vs. 10.5 [9.5; 12.0]) and accuracy P₃₀ (89.0 [83.5; 92.0] vs. 83.0 [77.0; 87.5], p=0.2) (Table 3).

3.3 Agreement analysis

Regarding the limits of agreement (2.5%; 97.5% LoA, mL/min/1.73 m²), the MDRD, CKD-EPI, and FAS equations overestimated the mGFR, whereas the LMR equation underestimated mGFR in the total population and subgroups (Table 3).

Concerning the CCC, all equation had poor agreement (<0.900) without statically difference between them (Figure 2) (Table 3).

3.4 Receiver-operator characteristic curve analysis

There was no significant difference in the AUCs of the CKD-EPI, MDRD, LMR and FAS equation (0.927 [0.903; 0.950], 0.923 [0.923; 0.948], 0.917 [0.892; 0.943] and 0.927

[0.903; 0.950], $p=0.3$) to $\text{mGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. However, the LMR equation had the best positive likelihood ratio [95% CI]: 10.65 [6.84; 17.46] (Table 4 and Figure 3).

4. DISCUSSION

The present study found that that newer equations did not perform better in the KTR, and that the P_{30} accuracy was less than 90% in all equations evaluated.

The CKD-EPI equation is recommended for estimating GFR in adults of any age in North America, Europe, and Australia.² The CKD-EPI equation was developed in 2009 in a North American and European population of 3,896 CKD (including non-CKD patients) with a wide age range (mean: 50 years) and a mean \pm SD $\text{mGFR} 68.0 \pm 40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$; but the proportion of KTR within the CKD-EPI internal validation datasets was only 4.0%.^[2,22] In present study, we found an inferior performance of CKD-EPI to MDRD and LMR irrespective of the level of mGFR .

The original MDRD study equation was developed in 1999 using 1,628 CKD patients (none were KTR).^[21] A major limitation of this formula in the general population is the underestimation of GFR in patients with normal or subnormal PCr concentration, which essentially translates to an overestimation of CKD prevalence in patients with CKD stage I-II. Buron et al. compared the results of 13 published studies conducted in KTR patients and reported heterogeneous results with mean bias varying from 11.4 to 4.5 mL/min/1.73 m^2 and P_{30} accuracy from 65% to 94%.²¹ These differences can be explained by sample size, demographic characteristics, the various reference methods used for mGFR determination and non-standardization of the PCr assay in some studies. Our population of KTR patients is comparable to those of other studies in terms of GFR level as the majority of reported KTR population have an $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ after one year.^{6,22,26} In the present study, the mean mGFR one year after graft was close to the other KTR populations i.e. 48.0

± 15.1 ml/min/1.73m².^{13,16,22,27} Shaffi et al. evaluated also the performance of MDRD in transplanted patients of various organs (53% of KTR recipients) from 5 different clinical populations and have reported a mean absolute bias of 10.6 (99.6% CI, 10.1-11.1) and a P₃₀ of 78.9% (99.6% CI, 76.9%-80.8%) which is close to the results obtained in the present study.[23] In addition, several previous studies reported superior performance of the MDRD equation compared to CKD-EPI in KTR.[15,23-25] The present study found that the performance of MDRD is similar to LMR equation.

The LMR equation was developed in a Swedish Caucasian cohort including 850 individuals aged 18-95 years (median: 60 years), the proportion of transplanted patients or KTR being unknown.[17] In only one publication, the LMR equation showed the best performance in 263 KTR aged >60 years with a mean mGFR <60 mL/min/1.73m².^[26] In the present study, the LMR equation predicted GFR more precisely and accurately than MDRD, CKD-EPI, and FAS equations in the total KTR population.

The FAS equation has a simple structure compared with that of the MDRD, CKD-EPI, and LMR equations; it is based on standardization of PCr: PCr/Q, where Q is the median PCr of a healthy population to account for age and gender.[18] The equation had the same performance in children, adolescents, adults, and older persons in a population of 6,870 healthy and CKD patients (none were KTR) who had a mean mGFR 67.2 \pm 13.3 mL/min/1.73m². Among KTR herein, the FAS equation was inferior all equations probably due to the specific characteristics of the KTR population.

Finally, in the whole population and in all subgroups, none of the equations showed a P₃₀ >90%, which is the criteria of acceptable performance according to KDOQI recommendations[2] and all the equations had a CCC under 0.805, *i.e.* poor agreement demonstrating again that estimation of GFR with established formula in the general CKD

population is inadequate and that either specific equations should be built or that GFR measured using a reference method should be recommended in this specific population.

The strengths of the present study include the use of a population of KTR at one-year post-transplantation the use of standardized assays for PCr; and the use of rigorous statistical methods for diagnostic test evaluation using continuous variables. The study has, however, several limitations. First, although not collected, the source population is known to be predominantly European [15,27] and the results cannot be extended to other ethnic populations (e.g.: African American). Second, it was conducted in a single regional center. Third, the performance of eGFR equations in mGFR <30 or >90 mL/min/1.73 m² were not specifically examined because of the small number of patients in these subgroups. Fourth, the use of PCr alone as endogenous marker (without cystatin C) has some well-known limitations.

CONCLUSION

When compared with inulin or iohexol clearance, the LMR creatinine equation is the most accurate, precise, least biased and the best likelihood ratio positive for estimation of GFR in the KTR.

Author contributions

Dr Selistre and Dr Dubourg had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Luciano Selistre, Sandrine Lemoine, Allyriane Dantec, Fanny Buron, Vandréa de Souza, Mariana Bertoldo, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo, Thomas Rimmellé, Olivier Thauvat, Lionel Badet, Emmanuel Morelon, Antoine Sicard, Laurence Dubourg.

Acquisition of data: Allyriane Dantec, Antoine Sicard, Emmanuel Morelon.

Analysis and interpretation of data: Luciano Selistre, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo and Laurence Dubourg.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Luciano Selistre, Vandréa de Souza, Mariana Bertoldo, Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo, Antoine Sicard and Laurence Dubourg.

Administrative, technical, or material support: Allyriane Dantec, Antoine Sicard, Luciano Selistre, Sandrine Lemoine and Laurence Dubourg.

Conflict of interest disclosures:

All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. No other author disclosed potential conflicts of interest.

Funding/Support

The study had no specific public or private financial support. During the period of analysis and publication, author Luciano Selistre benefited from a grant from the Brazilian government (CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil, grant number: 88881.156638/2017-01).

Role of the Funder/Sponsor

CAPES Foundation had no roles in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Data availability

The data may be accessed through: dataverse.harvard.edu/dataset.xhtml?persistentId=doi:10.7910/DVN/SKSPSY.

Additional contributions

The authors thank Philip Robinson (PhD, Hospices Civils de Lyon) for his helpful revisions of this manuscript as part of his regular appointments.

DISCLOSURE

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the Transplantation.

REFERENCES

1 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1): S1-266.

- 2 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2013;3(1): 1-150.
- 3 Salvadori M, Rosati A, Bock A, et al. One-year posttransplant renal function is a strong predictor of long-term kidney function: results from the Neoral-MOST Observational Study. *Transplant Proc.* 2003;35(8): 2863-2867.
- 4 Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(3): 466-475.
- 5 Huang Y, Tilea A, Gillespie B, et al. Understanding Trends in Kidney Function 1 Year after Kidney Transplant in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 28(8): 2498-2510.
- 6 Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Transplant Work Group. Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3: S1-155.
- 7 Knoll GA, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cantarovich M, Cole E, Fairhead T, Gill JS, Gourishankar S, Hebert D, Hodsman A, House AA, Humar A, Karpinski M, Kim SJ, Mainra R, Prasad GV: Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2010;56:219-246.
- 8 Soveri I, Berg UB, Bjork J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(3): 411-424.

- 9 Helal I, Abderrahim E, Ben Hamida F, Ounissi M, Essine S, Hedri H, Bardi R, Elgorgi Y, El Younsi F, Ben Maiz H, Ben Abdallah T, Kheder A: The first year renal function as a predictor of long-term graft survival after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:648-650.
- 10 Resende L, Guerra J, Santana A, Mil-Homens C, Abreu F, da Costa AG: First year renal function as a predictor of kidney allograft outcome. *Transplant Proc* 2009;41:846-848.
- 11 Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, Kliem V, Lebranchu Y, Oppenheimer F, Pohanka E, Tufveson G, Bertoni E: Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation* 2006;81:202-206.
- 12 Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP: Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62:311-318.
- 13 Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.*2010;56(3): 486-495.
- 14 White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem.*2010; 56(3): 474-477.
- 15 Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation.*2011;92(9): 1005-1011

- 16 Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*.2011;6(8): 1963-1972
- 17 Bjork J, Grubb A, Sterner G, Nyman U. Revised equations for estimating glomerular filtration rate based on the Lund-Malmo Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest*.2014; 71(3): 232-239
- 18 Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*.2016;31(5): 798-806
- 19 Dubourg L, Hadj-Aissa A, Ferrier B: Adaptation of an enzymatic polyfructosan assay to clinical practice. *Anal Biochem* 2010;405:266-268.
- 20 Passing H, Bablok: A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21:709-720.
- 21 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
- 22 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.

- 23 Shaffi K, Uhlig K, Perrone RD, et al. Performance of creatinine-based GFR estimating equations in solid-organ transplant recipients. *Am J Kidney Dis.*2014;63(6): 1007-1018.
- 24 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): 785-795.
- 25 Keddiss MT, Amer H, Voskoboev N, Kremers WK, Rule AD, Lieske JC. Creatinine-Based and Cystatin C-Based GFR Estimating Equations and Their Non-GFR Determinants in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.*2016;11(9): 1640-1649.
- 26 Heldal K, Midtvedt K, Hartmann A, et al. Estimated glomerular filtration rate in stable older kidney transplant recipients-are present algorithms valid? A national cross-sectional cohort study. *Transpl Int.*2018;31(6): 629-638.
- 27 Fauvel JP, Hadj-Aissa A, Buron F, Morelon E, Ducher M. Performance of estimated glomerular filtration rates to monitor change in renal function in kidney. *Nephrol Dial Transplant.*2013, 28(12): 3096-3100.

Table 1: Equations used to estimate glomerular filtration rate (mL/min/1.73m²)

Name	GFR estimating equations (eGFR in mL/min/1.73 m ²)
CKD-EPI*	Female; PCr ≤ 0.7, $eGFR = 144 \times \left[\frac{PCr}{0.7}\right]^{-0.329} \times [0.993]^{Age}$
	Female; PCr > 0.7, $eGFR = 144 \times \left[\frac{PCr}{0.7}\right]^{-1.209} \times [0.993]^{Age}$
	Male; PCr ≤ 0.9, $eGFR = 141 \times \left[\frac{PCr}{0.9}\right]^{-0.411} \times [0.993]^{Age} \times [1.159 \text{ if black } *]$
	Male; PCr > 0.9, $eGFR = 141 \times \left[\frac{PCr}{0.9}\right]^{-1.209} \times [0.993]^{Age} \times [1.159 \text{ if black } *]$
MDRD*	$eGFR = 175 \times (PCr)^{-1.154} \times age^{-0.203} \times [0.742 \text{ if female}] \times [1.159 \text{ if black } *]$
	$eGFR = e^{x-0.0158 \times Age + 0.438 \times \ln(Age)}$
LMR	Female & PCr < 1.7: $X = 2.50 + 0.0121 \times (1.7 - PCr)$
	Female & PCr ≥ 1.7: $X = 2.50 - 0.926 \times \ln\left(\frac{PCr}{1.7}\right)$
	Male & PCr < 2.0: $X = 2.56 + 0.00968 \times (2.0 - PCr)$
	Male & PCr ≥ 2.0: $X = 2.56 - 0.926 \times \ln\left(\frac{PCr}{2.0}\right)$
FAS	$2 \leq Age \leq 40: eGFR = 107.3 \times \frac{Q}{PCr}$
	$Age > 40: eGFR = 107.3 \times \frac{Q}{PCr} \times 0.988^{Age-40}$
	with Q = 0.9 mg/dL in Male and 0.7 mg/dL in Female

Abbreviations: PCr: Plasma Creatinine; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study; LMR: Lund-Malmö Revised; FAS: Full Age Spectrum. * according to French recommendation the correction coefficient in Black people should not be used in European population[19]. To convert creatinine values to μmol/L, multiply by 88.4.

Table 2: - Characteristics of the kidney transplanted recipients

Characteristics	Total cohort	mGFR <45	mGFR ≥45	P value
Number of participants (%)	395 (100.0)	181 (46.0)	214 (54.0)	0.1
Mean (SD) age of recipient, years	52.4 (13.8)	56.7 (13.1)	48.8 (13.3)	<0.001
>60 y, n (%)	140 (35.4)	86 (47.5)	54 (25.2)	<0.001
Female sex, n (%)	164 (39.6)	74 (41.0)	82 (38.3)	0.1
Mean (SD) weight, Kg	70.2 (13.5)	70.4 (13.6)	70.0 (14.4)	1.0
Mean (SD) height, cm	167.0 (9.5)	166.5 (9.5)	167.6 (9.6)	0.3
Mean (SD) BSA, m ²	1.80 (0.20)	1.79 (0.19)	1.78 (0.21)	0.5
Mean (SD) BMI, Kg/m ²	25.0 (4.4)	25.3 (4.5)	24.8 (4.4)	0.9
BMI ≥30.0, n (%)	49 (12.4)	24 (13.3)	25 (11.7)	0.2
Median [IQR] PCr, mg/dL	127 [94; 147]	148 [124; 183]	100 [85; 118]	<0.001
Mean (SD) mGFR, mL/min/1.73 m ²	48.0 (14.2)	36.0 (7.0)	59.0 (10.6)	<0.001
Iohexol clearance, n (%)	312 (79.0)	150 (77.3)	172 (80.3)	0.5
Median [IQR] albuminuria, mg/mmol	3.80 [1.7; 9.9]	5.7 [2.2; 15.1]	2.4 [1.4; 5.7]	<0.001
Albuminuria, n (%)				
UACR <3 mg/mmol	359 (92.0)	156 (86.2)	275 (94.5)	<0.001
UACR 3-30 mg/mmol	36 (8.0)	25 (13.8)	11 (5.5)	<0.001
CKD etiology, n (%)				
Glomerulonephritis	105 (26.5)	48 (26.5)	57 (26.5)	0.2
Hypertension	68 (17.0)	35 (19.5)	33 (15.5)	0.2
Cystic kidney disease	57 (14.5)	28 (15.5)	29 (13.5)	0.9
Interstitial nephritis	47 (12.0)	16 (9.0)	31 (14.5)	0.7
Diabetes	43 (11.0)	21 (11.5)	22 (10.5)	0.2
Indeterminate	75 (19.0)	33 (18.0)	42 (19.5)	0.2
Banff 2011 classification for acute rejection, n (%)	120 (30.5)	69 (38.0)	51 (24.0)	<0.01
Mean (SD) age of donor, years	50.2 (16.5)	56.7 (14.5)	44.6 (16.0)	<0.001
Median [IQR] PCr Donor, mg/dL	76 [57; 109]	77 [58; 109]	76 [55; 109]	0.2
HLA mismatch, n (%)				
None	5 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)	0.7
One	35 (9.0)	20 (11.0)	15 (7.0)	0.4
Two	53 (13.5)	22 (12.0)	31 (14.5)	0.3
Three	118 (30.0)	54 (30.0)	64 (30.0)	0.6
Four	133 (33.5)	56 (31.0)	77 (36.0)	0.1
Five or more	51 (13.0)	27 (15.0)	24 (11.0)	0.8

mGFR, measured glomerular filtration rate in mL/min/1.73m²; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; UACR, urinary albumin-creatinine ratio; HLA, Human leukocyte antigen. To convert creatinine values to µmol/L, multiply by 88.4; to convert UACR values to mg/mmol divided by 10.

Table 3 - Bias, precision, and accuracy of the four equations estimating GFR

	CKD-EPI equation	MDRD equation	LMR equation	FAS equation
Total population (n=395)				
Mean bias, mL/min/1.73 m ²	11.5 [10.5; 13.0]	9.0 [8.0; 10.0]	-2.0 [-4.0; -1.5]	10.0 [8.5; 11.0]
SD	11.0 [9.7; 12.3]	9.4 [7.7; 12.8]	10.0 [9.2; 11.5]	12.8 [11.6; 16.2]
2.5%; 97.5% LoA, mL/min/1.73 m ²	-16.5; 36.5	-19.0; 28.5	-22.0; 17.0	-15.0; 35.0
P ₃₀ , %	70.0 [65.5; 75.0]	81.0 [77.0; 85.0]	85.5 [82.0; 89.0]	70.5 [65.5; 74.0]
Intercept	17.5 [15.0; 20.0]	18.0 [14.5; 22.5]	17.0 [14.5; 20.0]	16.5 [13.0; 21.5]
Slope	0.54 [0.49; 0.58]	0.58 [0.48; 0.65]	0.55 [0.45; 0.62]	0.54 [0.45; 0.62]
RMSE	0.175 [0.161; 0.193]	0.179 [0.165; 0.197]	0.179 [0.165; 0.197]	0.179 [0.165; 0.198]
CCC	0.746 [0.705; 0.782]	0.785 [0.748; 0.818]	0.780 [0.741; 0.813]	0.718 [0.674; 0.757]
mGFR <45 mL/min/1.73m² (n=181)				
Mean bias, mL/min/1.73 m ²	9.0 [7.5; 10.0]	7.5 [6.5; 8.5]	-2.0 [-3.0; -0.5]	7.0 [5.5; 8.5]
SD	7.5 [6.8; 9.3]	6.5 [5.6; 7.8]	8.0 [7.3; 9.1]	9.4 [8.6; 10.5]
2.5%; 97.5% LoA, mL/min/1.73 m ²	-15.0; 25.0	-15.5; 21.0	-19.0; 13.0	-11.5; 25.0
P ₃₀ , %	70.5 [63.0; 76.0]	79.0 [72.0; 83.5]	82.0 [75.0; 87.0]	66.5 [59.0; 72.5]
Intercept	22.5 [19.5; 26.0]	22.0 [19.0; 25.5]	22.5 [19.5; 26.0]	21.0 [17.5; 24.0]
Slope	0.33 [0.27; 0.40]	0.37 [0.29; 0.45]	0.42 [0.31; 0.51]	0.36 [0.29; 0.40]
RMSE	0.173 [0.152; 0.203]	0.177 [0.155; 0.206]	0.177 [0.157; 0.208]	0.177 [0.155; 0.204]
CCC	0.550 [0.439; 0.629]	0.577 [0.449; 0.658]	0.535 [0.438; 0.620]	0.499 [0.406; 0.583]
mGFR ≥45 mL/min/1.73m² (n=223)				
Mean bias mL/min/1.73 m ²	14.5 [13.0; 16.0]	10.5 [9.0; 12.0]	-3.0 [-4.0; -1.0]	12.5 [10.5; 15.0]
SD	12.0 [10.5; 14.5]	11.2 [8.4; 16.2]	11.6 [10.4; 13.8]	14.7 [12.1; 19.8]
2.5%; 97.5% LoA, mL/min/1.73 m ²	-15.5; 40.0	-21.0; 34.0	-25.0; 20.0	-16.5; 41.5
P ₃₀ , %	70.0 [63.0; 75.5]	83.0 [77.0; 87.5]	89.0 [83.5; 92.0]	73.0 [66; 78.0]
Intercept	35.0 [30.5; 40.0]	37.5 [31.5; 45.5]	35.5 [31.0; 41.0]	37.0 [29.5; 46.0]
Slope	0.34 [0.26; 0.41]	0.33 [0.20; 0.43]	0.42 [0.31; 0.52]	0.30 [0.18; 0.42]
RMSE	0.127 [0.115; 0.146]	0.130 [0.117; 0.150]	0.129 [0.117; 0.147]	0.131 [0.117; 0.150]
CCC	0.405 [0.325; 0.480]	0.494 [0.403; 0.575]	0.520 [0.432; 0.600]	0.383 [0.302; 0.459]

Data are presented with 95% Confidence Intervals [95% CI]. Bias was defined as the mean difference between eGFR and mGFR. SD is the standard deviations of the difference between mGFR and eGFR. LoA: limits of agreement; P₃₀: proportion of estimates 30% higher or lower than the mGFR; RMSE: root mean squared error for the regression of eGFR on mGFR; CCC: concordance correlation coefficient. Confidence intervals were calculated by a bootstrap method BCa (2,000 bootstraps).

Table 4: Receiver-operating curve (ROC) analysis of equations estimating GFR to predict a mGFR <45mL/min/1.73m² (n=191)

	CKD-EPI equation	MDRD equation	LMR equation	FAS equation
AUC	0.927 [0.901; 0.945]	0.924 [0.896; 0.947]	0.917 [0.892; 0.943]	0.927 [0.901; 0.945]
Sensitivity	0.856 [0.803; 0.909]	0.862 [0.810; 0.915]	0.778 [0.715; 0.841]	0.868 [0.817; 0.920]
Specificity	0.851 [0.805; 0.897]	0.820 [0.770; 0.870]	0.912 [0.876; 0.949]	0.820 [0.770; 0.870]
Positive predictive value	0.808 [0.750; 0.866]	0.778 [0.720; 0.838]	0.867 [0.812; 0.921]	0.780 [0.720; 0.840]
Negative predictive value	0.890 [0.848; 0.931]	0.890 [0.848; 0.933]	0.849 [0.804; 0.894]	0.895 [0.853; 0.936]
Positive likelihood ratio	5.70 [4.20; 7.90]	4.80 [3.61; 6.38]	8.87 [5.79; 13.52]	4.83 [3.64; 6.12]
Negative likelihood ratio	0.17 [0.11; 0.25]	0.89 [0.85; 0.93]	0.24 [0.18; 0.32]	0.16 [0.11; 0.25]

Data are presented with 95% Confidence Intervals [95% CI]. AUC: the area under a receiver curve operating characteristic. Confidence intervals were calculated by a bootstrap method (2,000 bootstraps)

CONSORT Flow Diagram

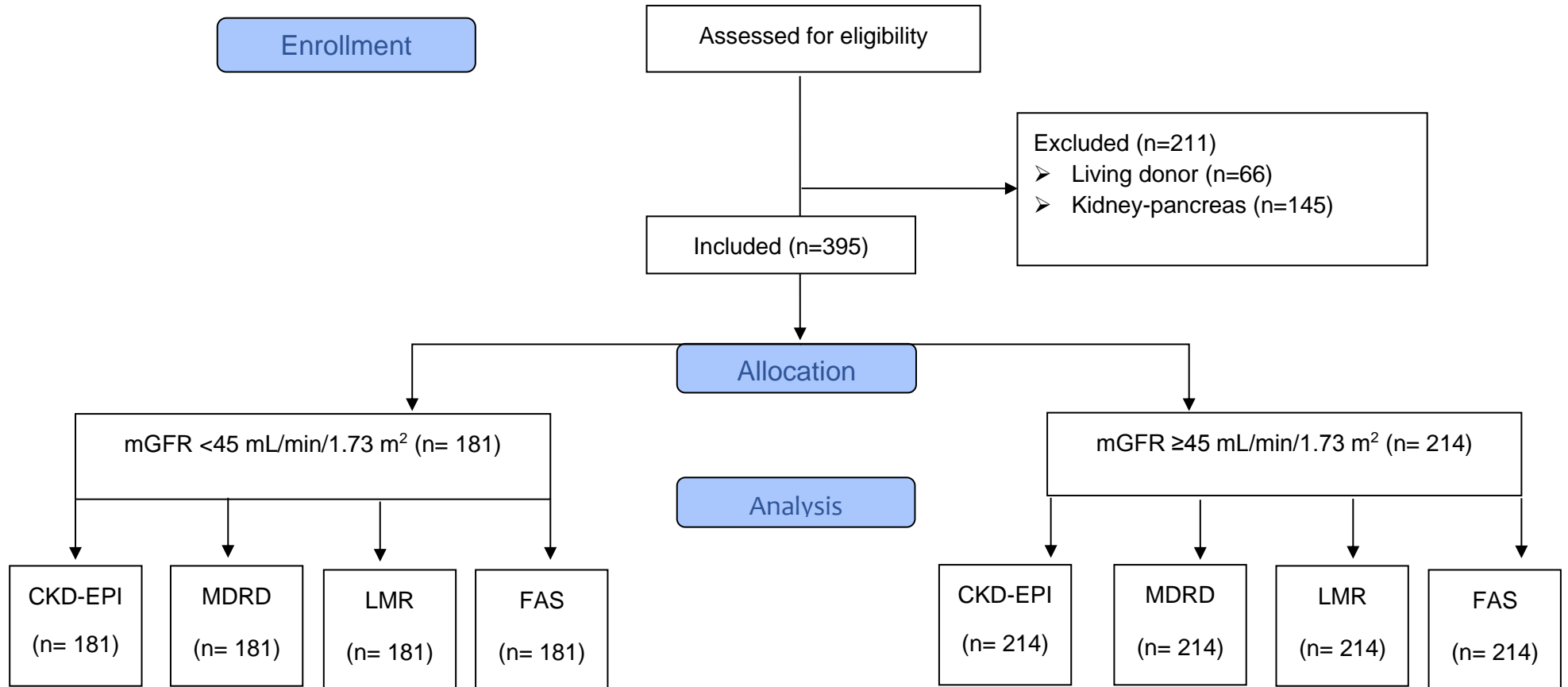
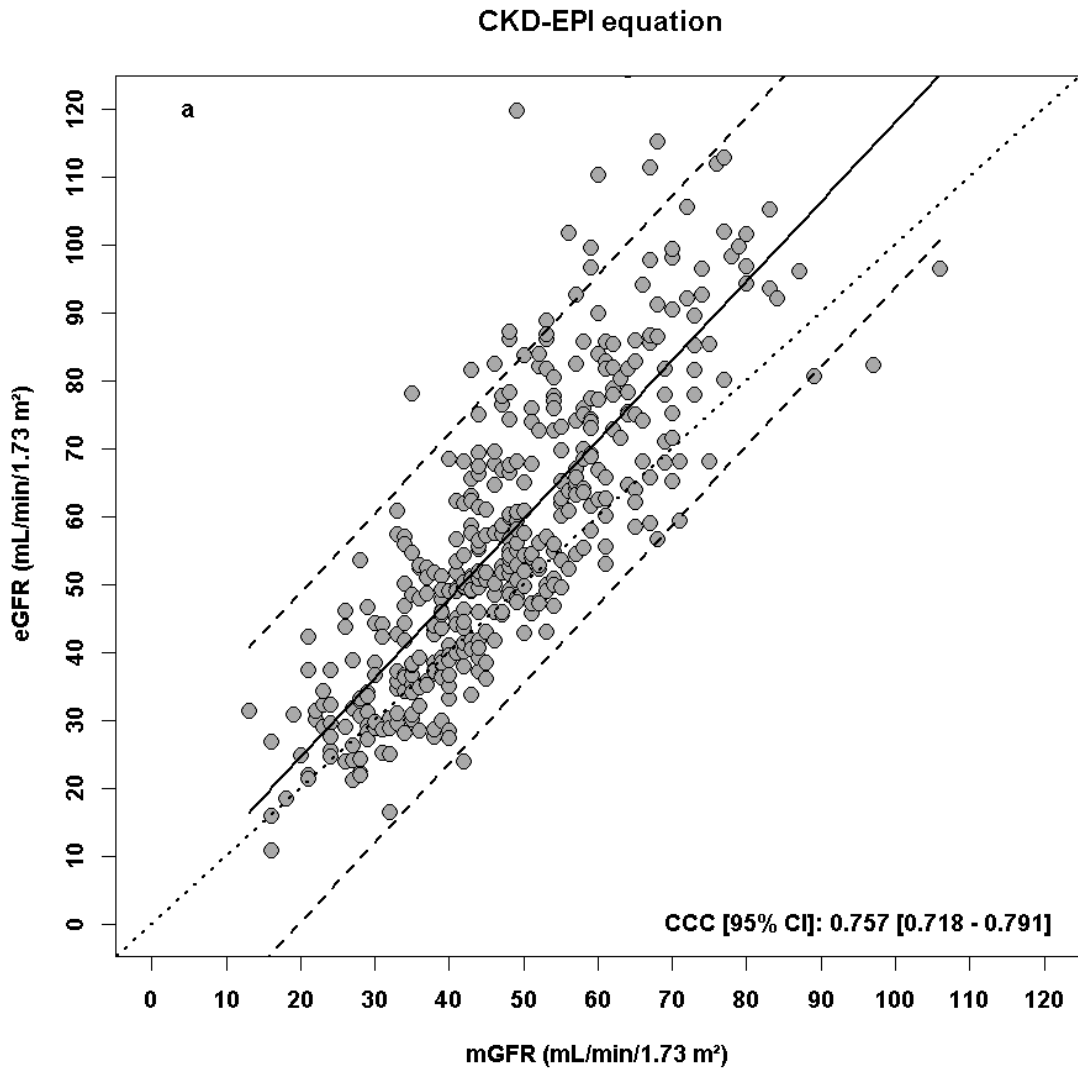


Figure 1 - Flow chart of the study. GFR, glomerular filtration rate; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration equation; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease Study; LMR, Lund-Malmö revised equation; FAS: full age spectrum equation.

Figure 2: Scatterplots showing, for each formula, the estimated GFR versus the measured GFR (in mL/min/1.73 m²) using the different formulas CKD-EPI (Figure 2a), MDRD (Figure 2b), LMR (Figure 2c) and FAS (Figure 2d). The plain line represents the line regression. The dashed lines represent the 95% predictive confidence limits. The dotted lines represent the perfect concordance. Abbreviations: mGFR, measured glomerular filtration rate; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CCC, Concordance Correlation Coefficient, CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease Study; LMR, Lund-Malmö Revised; FAS: Full Age Spectrum; CI: confidence interval.

Figure 3: Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis for the ability of the different GFR estimating formulas CKD-EPI, MDRD, LMR and FAS to detect mGFR < 45 mL/min/1.73 m². Abbreviations: CKD-EPI, Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease Study; LMR, Lund-Malmö Revised; FAS: Full Age Spectrum; CI: confidence interval.



MDRD equation

