



## PUNTO DE VISTA

## Diferencias entre filtrado glomerular disminuido e insuficiencia renal: riesgos de asociar estos 2 conceptos en el anciano sano



### Differences between decreased glomerular filtration rate and renal failure: Risks of the association of both concepts in the healthy elderly

Joaquín Álvarez Gregori<sup>a,c</sup> y Juan F. Macías Núñez<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Urgencias, Hospital Nuestra Señora del Prado, Área Integrada de Talavera de la Reina, SESCAM, Talavera de la Reina, Toledo, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>c</sup> Geriatria Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de marzo de 2014

Aceptado el 18 de marzo de 2014

#### Introducción

Uno de los errores más frecuentes para los no familiarizados con la Geriatria es creer que la edad es una enfermedad, y que hay enfermedades propias de la vejez, si bien los geriatras sabemos que esta creencia no tiene fundamento científico ni se ajusta a la realidad<sup>1,2</sup>. En el caso de la insuficiencia renal crónica (IRC) dependiendo de los criterios de valoración, afectaría al 7,2% de la población española a los 30 años, y entre el 23,45 y el 35,7% en los mayores de 64 años. Si aceptamos este criterio, en España habría aproximadamente 1.795.000 personas de más de 60 años clasificadas como insuficientes renales<sup>2</sup>, cifra absolutamente errónea.

En nuestra opinión, la causa de este error es tanto el desconocimiento de la fisiología del proceso de envejecimiento en general y del renal en particular, como los criterios utilizados para la definición de enfermedad.

Comenzando por la fisiología renal, se ha tomado el filtrado glomerular (FG) como única función valorable olvidando que el cometido asignado al riñón en el organismo es el de mantener el equilibrio del medio interno, para lo cual, además del FG son necesarias otras funciones (tabla 1).

Respecto al FG, sabemos que el FG acorde con la edad (FGAE) evoluciona a lo largo del ciclo vital desde 16-20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al nacimiento hasta 90-130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> entre los 25-30 años, dependiendo de cada persona y desde esta edad en adelante, el

FG se atenúa a razón de 0,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año hasta los 70 años en que lo hace a razón de 1,05 ml/min<sup>3-5</sup>. Por ello el FGAE puede calcularse según las formulas de la tabla 2.

La segunda causa de error, y no menos importante, es el criterio utilizado para la definición de enfermedad. Hay 2 formas de definir la enfermedad, la primera está basada en el valor crítico, la segunda en el valor de referencia asociado a parámetros de salud.

El valor crítico es la cifra que marca estadísticamente mayor probabilidad de morbimortalidad del individuo sin tener en cuenta la edad. El valor de referencia asociado a parámetros clínicos de «buena salud»<sup>6</sup> se obtiene de los datos de personas sanas, en nuestro caso sin enfermedad renal. En este último, el médico establece la ausencia de enfermedad siendo los datos de estas persona sanas las evaluadas.

Respecto al valor crítico, se acepta universalmente que un FG estimado (FGe) menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> clasifica a las personas como insuficientes renales sin tener en cuenta el FGAE ni la presencia de otros signos y síntomas presentes en el IRC como anemia, hiperfosfatemia, acidosis e hipocalcemia<sup>7</sup>. Como en muchas personas etiquetadas como portadores de IRC no aparecen ninguno de los signos y síntomas de IRC, se ha argumentado que FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> conllevan mayor morbimortalidad cardiovascular, aumento de la mortalidad o aparición de enfermedad renal terminal<sup>8</sup>, sin embargo, es interesante reseñar que, actualmente, no se conoce de qué manera o en qué grado un FG < 60 ml/min *per se* (en ausencia de hipertensión, diabetes u otras enfermedades asociadas) constituye o no un factor de riesgo independiente para llegar a desarrollar una IRC terminal, y lo que es mucho más significativo, si es o no reversible y prevenible en personas mayores de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jfmacias@usal.es](mailto:jfmacias@usal.es) (J.F. Macías Núñez).

**Tabla 1**  
Funciones renales

Ajuste del balance de líquidos
Ajuste del balance de electrolitos
Mantener el equilibrio ácido-base
Mantener el metabolismo mineral calcio-fósforo
Modular síntesis de eritropoyetina
Catabolismo en los túbulos de algunas moléculas
Capacidad de reserva funcional
Eliminar productos provenientes del metabolismo
Filtrado glomerular

**Tabla 2**  
Cálculo del filtrado glomerular acorde a la edad

FGAE 25-70 años = FGO (óptimo a los 25-30 años) +20 -0,8 × edad años
FGAE > 70 años = FGO (óptimo a los 25-30 años) +37,5 -1,05 × edad años

FGAE: filtrado glomerular acorde a la edad; FGO: filtrado glomerular óptimo. FGO = 110 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> superficie corporal.

70 años. Sin embargo un «valor crítico» eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como factor de riesgo independiente para desarrollar en el futuro una insuficiencia renal crónica se encuentra en tela de juicio<sup>8-11</sup>, hasta tal punto que Shlipak et al. concluyen que el valor del FG a partir del cual aparecen complicaciones cardiovasculares y renales, depende del método utilizado para su estimación<sup>12</sup> (tabla 3).

*Manejo renal de creatinina*

La creatinina se filtra por el glomérulo reabsorbiéndose y secretándose en los túbulos, de manera que entre un 15 y un 30% de la creatinina presente en la orina proviene de la secreción tubular<sup>13,14</sup>. El manejo renal de creatinina difiere entre jóvenes y viejos sanos<sup>15</sup>. Por ello, cada vez más investigadores advierten que la creatinina no es un marcador fiable para determinar el FG en todos los casos.

*Aclaramiento de creatinina en ancianos*

Salvo excepciones, la mayoría de los autores aceptan que el FG disminuye con la edad, aunque algunos estudios cuestionan que el descenso del FGe como aclaramiento de creatinina en orina de 24 h sea universal. En el *Baltimore Longitudinal Study*, se observó que 92 de los 254 sujetos no sufrieron reducción en el aclaramiento de creatinina, e incluso algunos aumentaron sus valores<sup>16,17</sup>.

*Fórmulas usadas para estimar el filtrado glomerular*

Como el estudio de aclaramientos renales en orina de 24 h requiere la recogida y medida exacta de orina de 24 h es muy tedioso y no siempre factible y fiable en ancianos por la presencia de síndromes geriátricos (incontinencia urinaria, deterioro cognitivo), se propusieron otros métodos para estimar el FG sin necesidad de recogida de orina, todos ellos basados en los valores de creatinina plasmática, que, naturalmente viene condicionada tanto por la síntesis endógena como por el manejo renal de creatinina que difiere según edad y estado de hidratación entre otros factores, como hemos comentado<sup>15</sup>. Entre las más conocidas se encuentran las de Kampmann et al.<sup>18</sup>, Rowe et al.<sup>19</sup> Cockcroft y Gault<sup>20</sup>, Nicoll et al.<sup>21</sup>, Keller<sup>22</sup>, Nankivell et al.<sup>23</sup>, Baracskey et al.<sup>24</sup>, *Modified Diet*

*in Renal Disease* (MDRD)<sup>25</sup> y *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)<sup>26</sup>. Es sorprendente que a pesar que las fórmulas del grupo MDRD no están validadas para personas sanas de cualquier edad, en mayores de 70 años con o sin IRC, embarazo y pacientes muy enfermos<sup>27</sup>, se ha impuesto como patrón para estimar el FG. Respecto a otras fórmulas para el cálculo del FGe (tabla 4) son válidas en general, aunque la variación individual en personas mayores puede ser considerable<sup>28</sup>.

**Insuficiencia renal crónica**

En la insuficiencia renal crónica, además de un FGe < 60 ml/min según recomendaciones de la *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NFK-KDOQI)<sup>29</sup> tienen que alterarse otras funciones (tabla 1). Por ello, el diagnóstico de IRC utilizando el FGe < 60 ml/min como único criterio ha sido diana de muchas críticas desde su publicación, siendo la más reciente la de Shlipak et al.<sup>12</sup> que pone en evidencia la imprecisión de definir IRC basados en el valor crítico de FGe ≤ 60 ml en la población general y en los mayores de 70 años en particular (tablas 5 y 6).

Como acabamos de ver, existe una gran discrepancia según el método, fórmula y concepto usado para las estimaciones de FG y con ello un diagnóstico de IRC que puede resultar muy lejano a la realidad.

En el año 2012, fruto del trabajo de un grupo de investigación internacional multidisciplinar compuesto por geriatras, nefrólogos, cardiólogos, internistas y médicos de familia se obtuvo la fórmula HUGE<sup>30,31</sup> para el rastreo poblacional de IRC, basada en datos referidos al «estado de salud» en vez de «valor crítico».

Esto no significa que las formulas MDRD o CKD-EPI no tengan utilidad ya que son, sin ninguna duda, válidas para la estadificación y el seguimiento de la progresión de IRC en los pacientes ya diagnosticados de insuficiencia renal crónica en adultos de menos de 70 años de edad. Sin embargo, el uso del FGe < 60 ml/min para el rastreo en pacientes sin diagnóstico conocido de IRC no solo es controvertido sino quizá desaconsejado<sup>32</sup>. Utilizando HUGE como método de cribado para IRC, en vez de MDRD, se evitaría que aproximadamente 1.800.000 personas mayores de 60 años en España (censo de población INE 2011)<sup>33</sup> sean indebidamente clasificadas como IRC<sup>25,30</sup> con la consiguiente repercusión sobre gestión de recursos sanitarios. Como sabemos, actualmente se recomienda remitir a todos los pacientes con FGe < 60 ml/min a una unidad de nefrología para confirmación diagnóstica, lo cual, teniendo en cuenta que solamente la primera consulta de nefrología con prueba de imagen y analítica tendría un coste medio aproximado de 151 €<sup>34</sup>, supondría un gasto cercano a los 272 millones de euros, sin tener en cuenta el coste de la segunda consulta (91 €) para confirmación o no de IRC, que añadiría otros 163 millones de euros (435 millones en total), los retrasos en listas de espera y los desplazamientos, a veces con un familiar que tiene que pedir permiso en el trabajo para acompañar al anciano a la consulta de Nefrología.

Si esto parece exagerado y lo analizamos por comunidades o incluso provincias, la estricta aplicación del MDRD en la población de Castilla y León supondría la consideración de 124.039 habitantes como portadores de ERC, el 17% de las 729.643 personas mayores de 60 años, mientras en Castilla-La Mancha la estimación nos llevaría a considerar a 79.589 personas portadoras de disfunción renal de un total de 468.171 mayores de 60 años y, en la provincia de Toledo, de

**Tabla 3**  
Filtrado glomerular estimado a partir de los cuales aumenta la morbimortalidad cardiovascular y renal según el método de obtención

	MDRD	Cistatina C	Aclaramiento creatinina	CKD-EPI creatinina-cistatina C
Muerte por cualquier causa	60 ml/min	88 ml/min	53 ml/min	83 ml/min
Cardiovascular	60 ml/min	86 ml/min	69 ml/min	83 ml/min

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; MDRD: Modified Diet in Renal Disease.

**Tabla 4**  
Fórmulas utilizadas para estimar el filtrado glomerular

Año	Autor	Fórmula de FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1973	Jellife	$FG = 98 - [0,8 \times (\text{edad} - 20)] / \text{creat. sérica} \times (\text{superf. corporal} / 1,73) \times [0,9 \text{ si mujer}]$
1974	Kampmann	$FG = \text{creat. orina} \times \text{peso} \times 100 / \text{creat. sérica}$
1976	Rowe	$FG = 133 - 0,64 \times \text{edad}$
1976	Cockcroft	$FG = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} (\times 0,85 \text{ si mujer}) / (\text{creat. sérica} \times 72)$
1987	Keller	$FG = 130 - \text{edad}$
1993	Walsler	$FG = 7,57 \times (\text{creat. sérica mmol/l})^{-1} - 0,103 \times \text{edad} + 0,096 \times \text{peso}^{-6,66}$
1995	Nankivell	$FG = 6,7 / \text{creat. sérica (mmol/l)} + 0,25 \times \text{peso} - 0,5 \times \text{urea} - 0,01 \times \text{altura}^2 + 35 (25 \text{ si mujer})$
1997	Barackskay	$FG = 1/2 [100 / \text{creat. sérica}] + 88 - \text{edad}$
1999	MDRD	$FG = 170 \times [\text{creat. sérica}]^{-0,999} \times [\text{edad}]^{-0,175} \times [0,762 \text{ si mujer}] \times [1,180 \text{ afroamericano}] \times [\text{BUN}]^{-0,170} \times [\text{Alb}]^{+0,318}$
2004	MDRD-4	$FG = 186,3 \times [\text{creat. sérica}]^{-1,154} \times [\text{edad}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ si mujer}] \times [1,142 \text{ si afroamericano}]$
2005	MDRD-IDMS	$FG = 175 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
2007	MDRD-6	$FG \text{ estimado} = 170 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,175} \times (\text{urea} \times 2,8)^{-0,170} \times (\text{albúmina}/10)^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$
2009	CKD-EPI	$FG = 141 \times \min. (\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max. (\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{edad}} \times 1,018 \text{ (si mujer)}$ Donde Scr es creatinina sérica, k es 0,7 para mujeres y 0,9 para varones, $\alpha$ es $-0,329$ para mujeres y $-0,411$ para varones
2010	DAF	$FG = 80 / \text{creat. sérica} (70 \text{ si mujer})$
2014	Gregori-Macías	$FG = 480,79 / (\text{creat. sérica})^{0,513} \times 1,008^{\text{edad}} \times 1,003^{\text{urea}} \times \text{Peso}^{0,2989}$

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; creat.: creatinina; DAF: Fórmula de Damianopoulos; FG: filtrado glomerular; MDRD: *Modified Diet in Renal Disease*; MDRD-IDMS: *Modified Diet in Renal Disease-Isotope Dilution Mass Spectrometry*.

**Tabla 5**  
Definición de IRC basados en valor crítico de filtrado glomerular estimado en la población general

	MDRD < 70 años	Shlipak Creatinina 60 años	Shlipak Cistatina C 60 años	Shlipak CKD-EPI Creatinina-cistatina C 60 años	Gregori-Macías 18-102 años Valores relacionados con estado de salud
Sin IRC	> 90 ml/min	85 ml/min	85 ml/min	84 ml/min	80 ml/min
Con IRC	< 60 ml/min	38 ml/min	39 ml/min	38 ml/min	38 ml/min

IRC: insuficiencia renal crónica; MDRD: *Modified Diet in Renal Disease*.

**Tabla 6**  
Definición de IRC basados en valor crítico de filtrado glomerular estimado en mayores de 70 años

	Van den Noortgate Cockcroft-Gault	Lindeman	Gregori-Macías 18-102 años
Sin IRC			65 ml/min
Con IRC	< 30 ml/min	< 30 ml/min	< 35 ml/min

IRC: insuficiencia renal crónica.

un total de 148.890 habitantes, aproximadamente 25.300 personas serían clasificadas como insuficientes renales crónicas, lo que solo en esta provincia significaría un coste de 6 millones de euros en consulta especializada innecesaria.

Sin embargo, utilizando HUGÉ como método de cribado para IRC en vez de MDRD, se podría minimizar o contener la cifra aproximada de 1.800.000 personas mayores de 60 años en España (censo de población INE 2011)<sup>34</sup> arbitrariamente clasificadas como IRC<sup>26,31</sup>.

## Conclusiones

Cuatro son las conclusiones que podemos obtener del análisis de los datos expuestos:

- La primera, no confundir fórmulas de cribado con procedimientos diagnósticos.
- La segunda, no catalogar a un anciano con un FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como portador de IRC, en ausencia de confirmación por un médico. Ello lo excluiría de recibir tratamientos quirúrgicos o farmacológicos necesario para el paciente, pero contraindicado en insuficiencia renal.
- La tercera, no excluir de ensayos clínicos a personas mayores catalogadas de IRC con el criterio único de FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ya que nos privaría de adquirir experiencia y evidencia terapéutica.

- La cuarta, no remitir a consultas especializadas de Nefrología a todas las personas añosas con un FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> evitando así un dispendio considerable de recursos sanitarios y sociales.

Para prevenir los riesgos de asociar FGe disminuido con insuficiencia renal, sugerimos:

1. Primero, utilizar para el rastreo de IRC herramientas distintas del FGe basado en la creatinina sérica, como por ejemplo la fórmula HUGÉ<sup>32</sup>.
2. Segundo, que a toda persona con FGAE disminuido y/o HUGÉ sugestiva de padecer IRC, se le solicite calcemia, fosforemia y hemograma. Si además del FGAE bajo encontrásemos hipocalcemia, hiperfosfatemia y anemia deberíamos remitirla a la consulta de Nefrología para aquilatar el diagnóstico de IRC si las condiciones del paciente geriátrico así lo requieren.

## Bibliografía

1. Galinsky D, Kaplan R, Dwolatzky T. En: Macías Núñez JS, Oreopoulos DG, editores. *Holistic Approach to the Geriatric Patient: Geriatric Evaluation. In the: Ageing Kidney in Health and Disease*. New York: Springer; 2008. p. 1-19.
2. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117.
3. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950;29:496-507.

4. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iothexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38:73–7.
5. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33:278–85.
6. Wayne PA. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: Approved guideline-second edition. NCCLS. 2000. C28-A2.
7. Clase CM, Kiberd BA, Garg AX. Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Nephron Clin Pract*. 2007;105:c178–84.
8. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2758–65.
9. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296–305.
10. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT, PREVEND Study Group. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1–3 chronic kidney disease: The importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3851–8.
11. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: One size for all ages? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:846–53.
12. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al., CKD Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369:932–43.
13. Berglund F. Urinary excretion patterns for substances with simultaneous secretion and reabsorption by active transport. *Acta Physiol Scand*. 1961;52:276–90.
14. Sjostrom PA, Odland BG, Wolgast M. Extensive tubular secretion and reabsorption of creatinine in humans. *Scand J Urol Nephrol*. 1988;22:129–31.
15. Musso CG, Michelangelo H, Vilas M, Reynaldi J, Martínez B, Algranati L, et al. Creatinine reabsorption by the aged kidney. *Int Urol Nephrol*. 2009;41:727–31.
16. Lindeman RD. Overview: Renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis*. 1990;16:275–82.
17. Larsson M, Jagenburg R, Landahl S. Renal function in an elderly population. A study of S-creatinine, 51Cr-EDTA clearance, endogenous creatinine clearance and maximal tubular water reabsorption. *Scand J Clin Lab Invest*. 1986;46:593–8.
18. Kampmann J, Siersbaek-Nielsen K, Kristensen M, Hansen JM. Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand*. 1974;196:517–20.
19. Rowe JW, Shock NW, deFronzo RA. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron*. 1976;17:270–8.
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31–41.
21. Nicoll SR, Sainsbury R, Bailey RR, King A, Frampton C, Elliot JR, et al. Assessment of creatinine clearance in healthy subjects over 65 years of age. *Nephron*. 1991;59:621–5.
22. Keller F. Kidney function and age. *Nephrol Dial Transplant*. 1987;2:382.
23. Nankivell BJ, Chapman JR, Allen RD. Predicting glomerular filtration rate after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clin Transplant*. 1995;9:129–34.
24. Baracska D, Jarjoura D, Cugno A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function: Estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol*. 1997;47:222–8.
25. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
26. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.
27. Coresh J, Astor B. Decreased kidney function in the elderly: Clinical and preclinical, neither benign. *Ann Intern Med*. 2006;145:299–301.
28. Durakovic Z. Creatinine clearance in the elderly: A comparison of direct measurement and calculation from serum creatinine. *Nephron*. 1986;44:66–9.
29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39 Suppl 1:S1–266.
30. Álvarez Gregori JA. Diferencia entre disminución del filtrado glomerular e insuficiencia renal en el anciano. Valor del hematocrito, urea y género como screening de la insuficiencia renal crónica. La fórmula HUGE, in *Medicine*. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2011.
31. Álvarez-Gregori JA, Robles NR, Mena C, Ardanuy R, Jauregui R, Macías-Núñez JF. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:480–4.
32. Giles PD, Rylance PB, Crothers DC. New results from the Modification of Diet in Renal Disease study: The importance of clinical outcomes in test strategies for early chronic kidney disease. *QJM*. 2008;101:155–8.
33. Padrón Municipal, INE, Editor. 2011.
34. SESCAM, Resolución de 02/08/2013, de la Dirección Gerencia sobre precios a aplicar por sus centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria, 2013/9804.