

# Diálisis y Trasplante

## Valoración de niveles de filtrado glomerular estimado por la ecuación Berlin Initiative Study en personas de 69 años o más

Manuel Heras Benito <sup>(1)</sup>, María Teresa Guerrero Díaz <sup>(2)</sup>, María José Fernández-Reyes Luis <sup>(1)</sup>, Álvaro Molina Ordás <sup>(1)</sup>, Ramiro Callejas Martínez <sup>(1)</sup>, María Astrid Rodríguez Gómez <sup>(1)</sup>, Leonardo Calle García <sup>(1)</sup>, Carmen Rita Martín Varas <sup>(1)</sup>.

<sup>1</sup>. Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia <sup>2</sup>. Servicio de Geriátria. Hospital General de Segovia.

### Palabras Clave

Filtrado glomerular;  
Berlin initiative Study;  
enfermedad renal crónica;  
ancianos

### Keywords

Glomerular filtration rate;  
Berlin Initiative Study;  
chronic kidney disease;  
elderly

### RESUMEN

**Introducción:** La ecuación Berlin initiative Study (BIS1) mejora la precisión en estimar el filtrado glomerular en personas de  $\geq 70$  años. Nuestro objetivo fue analizar niveles de BIS1 en una cohorte de 80 personas de  $\geq 69$  años.

**Pacientes y métodos:** Estudiamos retrospectivamente en un corte transversal los niveles de BIS1 en pacientes reclutados aleatoriamente entre enero-abril de 2006. Se establecieron dos grupos de creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>): [Grupo1, n=38, Cr<sub>s</sub> $\leq$ 1.1 mg/dl y Grupo2, n= 42, Cr<sub>s</sub> $>$ 1.1 mg/dl].

**Resultados:** De 80 pacientes, 72 tenían BIS1 $<$ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Globalmente, la media de BIS1 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) fue de 42,91 $\pm$ 11 (rango 19,00-69). Por grupos: Grupo1: 51,81 $\pm$ 7; Grupo2: 34,85 $\pm$ 9 (p=0,000). Las mujeres del Grupo1 tenían menores niveles de BIS1 (p=0,028). Cada década los valores de BIS1 se reducían aproximadamente 10 ml/min/1.73 (p=0,000).

**Conclusiones:** La mayoría de nuestros pacientes presentaron valores de BIS1 $<$ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. En ancianos esta ecuación no debería aplicarse para el despistaje de enfermedad renal sino debería limitarse para la valoración de la función renal por el especialista en el contexto de las otras manifestaciones clínicas y analíticas del paciente.

### ABSTRACT

**Introduction:** The equation Berlin Initiative Study (BIS1) improves accuracy in estimating the glomerular filtration rate in people aged  $\geq 70$  years. Our goal was to analyze levels of BIS1 in a cohort of 80 elderly  $\geq 69$  years.

**Patients and methods:** Retrospectively studied in a cross-section levels BIS1 in patients recruited alleatory between January to April 2006. Two groups were established serum creatinine (sCr) [Group1, n=38, sCr $\leq$ 1.1 mg/dl and Group2, n=42, sCr $>$ 1.1 mg/dl].

**Results:** Of 80 patients, 72 had BIS1  $<$ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Overall, the mean of BIS1 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) were 42.91 $\pm$ 11 (range 19.00-69). By groups: Group1: 51.81 $\pm$ 7; Group2: 34.85 $\pm$ 9 (p = 0.000). Women of Group1 had lower levels of BIS1 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (p= 0.028). Each decade BIS1 values are reduced 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (p= 0.000).

**Conclusions:** Most of our patients have BIS1 eGFR  $<$ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. In elderly this equation should not be applied for the screening of renal disease but it should limit for the evaluation of the renal function for the specialist in the context of other clinical and analytical manifestations of the patient.

## Introducción

La aplicación sistemática en toda la población, de fórmulas matemáticas derivadas de creatinina o cistatina C, para estimar el filtrado glomerular (FG) –el mejor método para conocer la función renal-, atendiendo a recomendaciones de las Guías KDOQI, ha supuesto que, gran parte de personas ancianas, puedan ser consideradas en portadoras de una enfermedad renal crónica (ERC), al menos, en estadio 3, por el hallazgo de un valor crítico de FG menor a de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (1,2,3).

Clásicamente se conoce que, con la edad el FG va disminuyendo de forma “fisiológica”, a ritmo promedio de aproximadamente 1 ml/min/año a partir de los 30 años (4). Este hecho no se tiene en cuenta en la definición actual de ERC, y se ha generado una controversia en Nefrología: En primer lugar, se considera que los mismos valores de FG, son válidos tanto para personas adultas jóvenes, como para ancianos (no se tiene en cuenta el descenso de FG asociado a la edad). En segundo lugar, en un mismo paciente, los niveles de filtrado glomerular estimado (FGe) por fórmulas matemáticas, pueden variar dependiendo de la ecuación que se utilice: en general, la prevalencia de ERC aumenta si empleamos la fórmula Cockcroft-Gault en lugar de MDRD (5). En tercer lugar, la mayoría de ecuaciones de estimación del FG han sido poco desarrolladas en población anciana. Para solventar esta última premisa, recientemente se han desarrollado dos ecuaciones: Berlin Initiative Study (BSI1 y BIS2). Estas dos fórmulas, en las que se utiliza la creatinina sólo (BIS1) ó la combinación de creatinina y cistatina C (BIS2), han sido diseñadas específicamente en personas de 70 años ó más, tomando como patrón oro, una base de datos de un grupo de 570 personas, a las que se les midió el FG con iohexol. Con esta nueva ecuación se mejora la precisión y concordancia del FGe con el aclaramiento medido con iohexol, especialmente en población con FGe superior a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (6,7). En el presente trabajo, pretendemos analizar qué niveles de FGe medido por BIS1 tiene nuestra cohorte de personas de 69 años o más, considerando además el nivel de creatinina basal, y conocer las variaciones inducidas según el género y los intervalos de edad.

## Pacientes y métodos

### Pacientes:

El presente análisis se hace sobre la base de datos del Estudio de “Ancianos con enfermedad renal crónica del Hospital General de Segovia”, que incluía a 80 ancianos, reclutados aleatoriamente en las consultas externas de Geriátrica y de Nefrología General entre enero-abril de 2006. Según los niveles de creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>) basal se establecieron dos grupos: Grupo1, n=38, Cr<sub>s</sub> ≤ 1.1 mg/dl y Grupo2, n= 42, Cr<sub>s</sub> > 1.1 mg/dl (5). Las características sociodemográficas y la comor-

bilidad basal de estos pacientes ya se han presentado en trabajos previos (8,9). En síntesis, 55 (69%) pacientes eran mujeres; 28 (35%) diabéticos y 66 (83 %) hipertensos.

### Metodología:

Realizamos un estudio observacional retrospectivo, de corte transversal, en el periodo enero-abril de 2006, para evaluar niveles de FGe que tendrían las personas de nuestra cohorte, si en ellos aplicáramos la ecuación Berlin Initiative Study (BIS). En nuestro Hospital, sólo podemos determinar la creatinina sérica, por eso utilizamos la ecuación BIS1. Dicha ecuación es la siguiente:

BIS1:  $3736 \times \text{creatinina}^{-0.87} \times \text{edad}^{-0.95} \times 0.82$  (si mujer)

El análisis de creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>) se hizo con la reacción cinética de Jaffé (10). Para estimar el FG por BIS1 se utilizó una calculadora, introduciendo la variable “creatinina no estandarizada a espectrometría de masas con dilución isotópica (IDSM)”.

Dado que el reclutamiento de nuestros pacientes fue efectuado en el año 2006, y en ese periodo la fórmula MDRD abreviada, era la recomendada para estimar el FG, por su simplicidad, y considerando que ha sido el método habitual para determinar la función renal en nuestros trabajos, también se ha determinado el FGe con MDRD-4 (11).

### Análisis Estadístico:

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0. Los datos se expresaron como porcentajes, medias y desviaciones estándar. Para comprobar la normalidad de los datos se utilizó la prueba Kolmogorow-Smirnov. La comparación de medias para muestras independientes se hizo con t-de student y ANOVA. El nivel de significación fue del 95% (P<0.05).

## Resultados

De los 80 pacientes, 72 (90%) tenían unos niveles de FGe por BIS1 <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y 56 (70%) con valores de FGe por MDRD abreviado < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. La distribución de pacientes por estadio de ERC con la ecuación BIS1 fue: estadio 2: 10%; y el resto se distribuye en estadio 3: 76,2% y estadio 4:13,8%. (es correcta tal como aparece, 10% en estadio 2 y el resto estadio 3 :76,2% y estadio 4:13,8%). Si utilizáramos la ecuación MDRD abreviada, la distribución sería: estadio 2: 30%, estadio 3: 60% y estadio 4:10%.

Globalmente, los niveles medios de creatinina sérica fueron: 1,31±0,50 mg/dl (rango 0,7-3); los valores de FGe por BIS1 de 42,91±11 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (rango 19,00-69) y por MDRD-4 de 51,27±16 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (rango19,18-86,7). Los pacientes del grupo1 tenían un valor de BIS1 significativamente superior a pacientes del grupo 2 ( 51,81±7 versus 34,85±9 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, p=0,000).

Respecto al género, de forma global, no hemos encontrado diferencias significativas en FGe al comparar varones (42,00±13 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) respecto a mujeres (43,32±11 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Sin embargo, cuando comparamos el género, con los grupos de creatinina basal, sólo los pacientes con mejor función renal basal (grupo 1 de creatinina) presentaron diferencias significativas en los resultados de FGe con BIS1 (tabla 1).

**Tabla 1: Niveles medios de filtrado estimado por BIS-1 según género considerando los grupos de creatinina basal.**

Género /FGe (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Grupo 1 (Cr <sub>s</sub> ≤1,1 mg/dl) (n=38)	p	Grupo 2 Cr <sub>s</sub> > 1,1 mg/dl) (n=42)	p
<b>BIS1:</b>		0,028		No significativo
Varón	58,16±5 (n=6)		36,88±11 (n=19)	
Mujer	50,62±7 (n=32)		33,17±6 (n=23)	

Al analizar la edad, sin considerar los grupos de estudio de creatinina, encontramos diferencias significativas para los niveles de FGe por BIS1 entre los intervalos de edad analizados: a medida que se incrementa la edad, los niveles de FG son menores (tabla 2). Sin embargo, al considerar los

**Tabla 2: Niveles medios de filtrado glomerular estimado por BIS1 según rangos de edad en el total de la población estudiada (n=80).**

	69-79 (n=26)	80-89 (n=40)	>90 (n=14)	p
<b>BIS1 (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	51,65±10	41,17±9	31,64±8	0,000

grupos de creatinina e intervalos de edad, con la ecuación BIS1 hemos detectado diferencias significativas en valores de FGe (tabla 3). En la figura 1 se muestra el descenso del FGe por BIS1, en personas con creatinina sérica normal (grupo1) con el incremento de la edad.

La ecuación BIS1 se correlacionó (Pearson) con la edad r=-0,654, p=0,000; y con creatinina sérica r=-0,842, p=0,000.

**Tabla 3: Niveles medios de filtrado glomerular estimado por BIS-1 según las categorías de edad y considerando los grupos de creatinina sérica basal.**

Edad (años)/FGe (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Grupo 1 (Cr <sub>s</sub> ≤1,1 mg/dl) (n=38)	p	Grupo 2 Cr <sub>s</sub> > 1,1 mg/dl) (n=42)	p
<b>BIS1:</b>		0,000		0,002
69-79	56,82±6		41,88±9	
80-89	49,3±5		35,13±7	
>90	41,00±4		27,90±6	

## Discusión

En base al modelo conceptual actual de ERC, podríamos considerar que en nuestra cohorte de personas de ≥69 años, con la aplicación de la ecuación BIS1, el 90% de ellas, tendrían una ERC, al menos estadio 3, en base a un valor crítico de FGe < 60ml/min/1.73; como consecuencia de ello se magnificaría la prevalencia de ERC. Los niveles medios de FGe, en

el total de nuestra población, fueron < 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, aproximadamente unos 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> menos, que la media de FGe que tenían las personas donde se desarrolló la ecuación: estas diferencias, quizás, se puedan explicar, porque la edad de nuestra cohorte era mayor, mediana de 83 años frente a los 78,5 años de media de participantes donde se desarrolló la ecuación BIS. Sin embargo, en el estudio de Koppe L et al, en el que se incluyó a 224 participantes, los niveles medios de FGe por BIS1 fueron también de 45,58±16,4 similares a los nuestros (11). Además, en nuestro estudio, al incluir personas con creatinina en rango normal de laboratorio, que, en principio, podrían considerarse sanas, comprobamos como a medida que se incrementa la edad, el FGe va disminuyendo, siendo significativo con el uso de la ecuación BIS1. En estas personas del grupo 1, este descenso de FG se asociaría al proceso de envejecimiento.

Por otra parte, en estudios epidemiológicos, se describe mayor prevalencia de ERC en género femenino. En nuestro estudio, si consideramos toda la cohorte, encontramos que, los niveles de FGe medios por BIS1 son inferiores a 45 ml/min, y sin diferenciarse significativamente entre ambos géneros. Sin embargo, cuando estudiamos de forma desglosada, por grupos de creatinina sérica, encontramos que son las mujeres con creatinina sérica normal (grupo 1), las que tienen significativamente menor nivel de FGe, mientras que, en personas con peor función renal, no existen estas diferencias. Posiblemente esta discrepancia en género, en el grupo 1, quizás se explique porque en personas sin enfermedad renal, la creatinina sérica refleja la masa muscular y estado nutricional, mientras que, cuando existe insuficiencia renal, la creatinina sérica expresaría el grado de función renal. En cuanto a la edad, si analizamos en conjunto toda la cohorte, con la ecuación BIS1 comprobamos como, por cada década de edad, el FGe disminuyó significativamente unos 10 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, como correspondería al descenso del FG asociado a la edad.

Por tanto, a la hora de evaluar esta nueva ecuación BIS1, diseñada específicamente en personas de 70 años o más, comprobamos como la gran mayoría de la población anciana estudiada, presentó unos niveles de FGe<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en ambos grupos. Por ello, creemos, que aunque esta nueva fórmula matemática para estimar el FGe, sea más precisa en personas ancianas, que las ecuaciones clásicas de Cockcroft-Gault, MDRD-4, o CKD-EPI, su uso sistemático debería evitarse en toda la población anciana, y utilizarse únicamente en el momento de necesitar el FGe para actuaciones concretas que requieran el conocimiento de la función renal como, por ejemplo, para ajustar posología de fármaco, y sobre todo, usarse en aquellos pacientes, que ya en sus determinaciones analíticas, presenten creatininas séricas elevadas y/o alteraciones en el sistemático de orina, en las que el descenso del FGe se relacionaría con presencia de una patología renal. En conclusión, la mayoría de nuestra cohorte de ancianos pre-

senta un valor crítico de FGe por BIS1  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. En personas ancianas la ecuación BIS1 no debería aplicarse sistemáticamente para el despistaje de enfermedad renal sino debería limitarse para la valoración de la función renal por el especialista en el contexto de las otras manifestaciones clínicas y analíticas del paciente.

## Bibliografía

- 1 Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg R, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147, 2003.
- 2 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int* 2013:19-62.
- 3 Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group-a cautionary tale. *Nephrol Dial Transpl* 2007;22: 2894-9.
- 4 Álvarez-Gregori J, Macías JF. Diferencias entre filtrado glomerular disminuido e insuficiencia renal: riesgos de asociar estos 2 conceptos en ancianos sanos. *Rev Esp Ger Gerontol*. 2014; 49:184-7.
- 5 Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8:117.
- 6 Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012; 157 (7): 471-81.
- 7 Alshaer I M, Kilbride H S, Stevens P E, Eaglestone G, Knight S, Carter JL et al. External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (5):862-65.
- 8 Heras M, Guerrero MT, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Muñoz A, Macías MC et al. Las manifestaciones analíticas asociadas a la insuficiencia renal crónica: ¿a partir de qué grado de filtrado glomerular estimado las detectamos en ancianos? *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009; 44:143-145.
- 9 Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Guerrero MT, Molina A, Rodríguez MA, Álvarez-Ude F. Ancianos con enfermedad renal crónica: ¿qué ocurre a los cinco años de seguimiento? *Nefrología* 2012; 32: 300-5.
- 10 Levey SA, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. Simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:828 (A).
- 11 Hervey GR. Determination of creatinine by the Jaffé reaction. *Nature* 1953;171 (4364): 1125.
- 12 Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine based equations compared in older patients. *J Nephrol* 2013; 26 (4):716-23.