

**UNIVERSIDAD DEL VALLE**  
**FACULTAD DE SALUD**



**RENDIMIENTO DE LAS ECUACIONES (MDRD, CKD-EPI Y BIS1) EN LA  
ESTIMACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA Y SU RELACIÓN CON  
MORTALIDAD CARDIOVASCULAR, EN UNA UNIDAD GERIÁTRICA DE  
AGUDOS, DEL MUNICIPIO DE CALI, OCTUBRE DEL 2011 A MARZO DEL  
2018**

**PROGRAMA ACADÉMICO DE  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Santiago de Cali**

**Diciembre 2018**

**RENDIMIENTO DE LAS ECUACIONES (MDRD, CKD-EPI Y BIS1) EN LA ESTIMACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SU RELACIÓN CON MORTALIDAD CARDIOVASCULAR, EN UNA UNIDAD GERIÁTRICA DE AGUDOS, DEL MUNICIPIO DE CALI, OCTUBRE DEL 2011 A MARZO DEL 2018**

**CLAUDIA YANETH HERNÁNDEZ ARANGO**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE  
FACULTAD DE SALUD, ESCUELA DE SALUD PÚBLICA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Santiago de Cali**

**Diciembre 2018**

**RENDIMIENTO DE LAS ECUACIONES (MDRD, CKD-EPI Y BIS1) EN LA ESTIMACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SU RELACIÓN CON MORTALIDAD CARDIOVASCULAR, EN UNA UNIDAD GERIÁTRICA DE AGUDOS, DEL MUNICIPIO DE CALI, OCTUBRE DEL 2011 A MARZO DEL 2018**

**CLAUDIA YANETH HERNÁNDEZ ARANGO**

**Proyecto de grado**

**Presentado como requisito para optar el título de Magíster en Epidemiología**

**DIRECTORES**

**JOSÉ MAURICIO OCAMPO CHAPARRO**

**Médico Internista Geriátra**

**Magister en Epidemiología**

**Universidad Libre Cali**

**Universidad del Valle**

**CARLOS ALFONSO REYES ORTIZ**

**Médico Geriátra**

**PhD**

**University of Texas Medical School at Houston**

**Division of Geriatric and Palliative Medicine, Department of Internal Medicine**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE**

**FACULTAD DE SALUD, ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**

**MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**SANTAGO DE CALI**

**DICIEMBRE 2018**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

Firma del presidente del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

Santiago de Cali, diciembre de 2018

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento al director de esta tesis, Dr. José Mauricio Ocampo Chaparro, por el material facilitado, por la revisión cuidadosa que ha realizado de este texto y sus valiosas sugerencias en momentos de duda, por la dedicación y apoyo que ha brindado a este trabajo, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por la dirección y el rigor que ha facilitado a las mismas. Asimismo, agradezco a mi codirector, Dr Carlos Alfonso Reyes, con cuyo trabajo estaré siempre en deuda. Gracias por su amabilidad para facilitarme su tiempo, sus ideas y sus valiosos aportes, por su orientación y atención a mis consultas sobre metodología.

Pero un trabajo de investigación es también fruto del reconocimiento y del apoyo vital que nos ofrecen las personas que nos quieren, sin el cual no tendríamos la fuerza y energía que nos anima a crecer como personas y como profesionales. Gracias a mi esposo, a mis hijos y mis hermanos, por su paciencia, comprensión y solidaridad, por el tiempo que me han concedido, un tiempo robado a la historia familiar. Sin su apoyo este trabajo nunca se habría escrito y, por eso, este trabajo es también el suyo.

A todos, muchas gracias

## CONTENIDO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	1
2. ESTADO DEL ARTE	6
2.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y MORTALIDAD	8
2.2. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR	9
3. MARCO TEORICO	12
3.1. DEFINICIÓN Y ESTADIOS	13
3.2. CAMBIOS ESTRUCTURALES EN EL RIÑÓN DEL ADULTO MAYOR	15
3.3. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN EL ADULTO MAYOR	16
3.3.1. Filtrado glomerular	17
3.3.2. Concentración sérica de creatinina	18
3.3.3. Aclaramiento de creatinina	19
3.3.4. Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular	20
Cockcroft-Gault	20
MDRD	21
CKD-EPI	22
Ecuaciones Berlin Initiative Study 1 y 2	22
3.4 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR	24
4. OBJETIVOS	29
4.1. OBJETIVO GENERAL	29
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
5. METODOLOGÍA	30

5.1. TIPO DE ESTUDIO : cohorte retrospectiva	30
5.2. ÁREA DE ESTUDIO	32
5.3. POBLACIÓN Y MUESTRA	33
5.3.1 MUESTRA	33
5.4. VARIABLES	34
5.5. RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	37
5.6. PLAN DE ANÁLISIS	39
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	42
7. RESULTADOS	43
7.1. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN HOSPITALIZADA EN LA UGA DE LA CLÍNICA RAFAEL URIBE URIBE EN EL MUNICIPIO DE CALI, COLOMBIA, ENTRE OCTUBRE DEL 2011 Y JULIO DEL 2015.	43
7.2. CONCORDANCIA ENTRE LAS ECUACIONES (MDRD, CKD-EPI Y BIS1) PARA ESTIMAR LA ERC, EN LA POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO.	45
7.3. EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE FUNCIÓN RENAL Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR CON CORTE A SEPTIEMBRE DEL AÑO 2017, EN LA POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO.	47
7.4. DESCRIPCIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR SEGÚN LAS ECUACIONES MDRD-IDMS, CKD-EPI Y BIS1, EN LA POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO.	49
8. DISCUSIÓN	52
9. FORTALEZAS	58
10. DEBILIDADES	59
11. IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA	60

12. ESTUDIOS FUTUROS	61
13. CONCLUSIONES	62
14. BIBLIOGRAFÍA	64
15. ANEXOS	72
ANEXO 1. ACTA DE AUTORIZACIÓN PARA E USO DE BASE DE DATOS DEL PROGRAMA DE GERIATRÍA DE LA CLÍNICA RAFAEL URIBE URIBE QUE OPERABA LA CORPORACIÓN COMFENALCO VALLE UNIVERSIDAD LIBRE EN LIQUIDACIÓN	72
ANEXO 2. CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE BASE DE DATOS	74
ANEXO 3. ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DEL COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA HUMANA	75

**LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Criterios de progresión de ERC	15
Tabla 2 Cambio morfológicos y funcionales asociados con el envejecimiento	16
Tabla 3. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en enfermedad renal crónica	27
Tabla 4. Definición operacional de variables resultado	34
Tabla 5. Definición operacional de variables independientes	35
Tabla 6. Ecuaciones para estimar la tasa de filtrado glomerular	39
Tabla 7. Resumen de los análisis Principales Planeados	40
Tabla 8. Características generales de la población estudiada	43
Tabla 9. Enfermedad renal crónica y mortalidad cardiovascular y por otras causas	44
Tabla 10. Edad y mortalidad Cardiovascular	45
Tabla 11. Concordancia entre ecuaciones MDRD y CKD-EPI	46
Tabla 12. Concordancia entre ecuaciones MDRD y BIS1	46
Tabla 13. Concordancia entre ecuaciones CKD-EPI y BIS1	47
Tabla 14. Medias marginales estimadas de FG según ecuación utilizada	47
Tabla 15. Parámetros de sensibilidad especificidad y otros en relación a la mortalidad cardiovascular por cada formula y puntos de corte de TFGe <60 cc/min	48

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica según KDIGO 2012.	14
Figura 2. Interacciones entre la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular.	28
Figura 3. Curvas ROC para predicción de muerte cardiovascular posterior al egreso hospitalario según las tres ecuaciones de tasa de FG	48
Figura 4. Curvas de sobrevida de Kaplan Meier para mortalidad cardiovascular estratificado según presencia de ERC por ecuación MDRD.	50
Figura 5. Curvas de sobrevida de Kaplan Meier para mortalidad cardiovascular estratificado según presencia de ERC por ecuación CKD-EPI.	51
Figura 6. Curvas de sobrevida de Kaplan Meier para mortalidad cardiovascular estratificado según presencia de ERC por ecuación BIS1	52

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad renal crónica es un importante problema de salud pública por los altos costos socioeconómicos para el sistema de salud, el paciente y su familia, por su alta prevalencia y asociación con enfermedad renal en estadio terminal, muerte, y enfermedad cardiovascular. La función renal puede ser evaluada mediante ecuaciones que estiman el filtrado glomerular, sin embargo, se desconoce el rendimiento de las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) en la estimación de la ERC y su relación con mortalidad cardiovascular en los adultos mayores, porque la mayoría de éstas fórmulas han sido desarrolladas en personas jóvenes con pocos adultos mayores. Por lo tanto, en esta investigación se evaluó la concordancia entre las tres ecuaciones que estiman el filtrado glomerular y su relación con la mortalidad cardiovascular, en 1.881 adultos mayores (AM) que egresaron del servicio de hospitalización de una unidad geriátrica de agudos.

**Diseño:** Estudio observacional de cohorte retrospectiva.

**Metodología:** El estudio incluyó pacientes hospitalizados en una unidad geriátrica de agudos y registros entre octubre de 2011 a julio de 2015. El seguimiento para determinar el estado vital se realizó hasta marzo 30 de 2018. La función renal se estimó mediante las ecuaciones MDRD, CKD-EPI y BIS1. La enfermedad renal crónica se categorizó como leve ( $> 60$  ml/1,73 m<sup>2</sup>), moderada (30 -59 ml/1,73 m<sup>2</sup>) y severa:  $<30$  ml/1,73 m<sup>2</sup>.

Se realizó limpieza y procesamiento de la información, posteriormente se llevó a cabo análisis exploratorios, univariados y bivariados. Se realizó análisis de concordancia con el índice Kappa. Se evaluó la asociación entre función renal y mortalidad con curvas ROC y se realizó análisis de sobrevivencia mediante Curvas de Kaplan Meier; log-Rank test.

**Resultados:** Se estudiaron 1881 AM. La edad de la población fluctuó entre 60 y 105 años con una media de  $82,2 \pm 7,2$  años. La prevalencia de mujeres en el estudio fue 52%. El tiempo de seguimiento promedio fue 5,9 años.

El índice medio de los valores obtenidos de la TFGe fluctuó entre  $53,6 \pm 23,2$  (BISI1),  $59,8 \pm 25,7$  (CKEPI) y  $67,3 \pm 37,1$  (MDRD).

La concordancia observada entre las ecuaciones MDRD y CKD-EPI fue de 98,6%, con un índice Kappa de 0,946, estadísticamente significativa ( $p = 0,000$ ).

Se estableció el punto de corte de  $60 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2$  para clasificación de pacientes con presencia o no de ERC para clasificar los pacientes con muerte cardiovascular. Se encontró que el área bajo la curva para las tres ecuaciones fue cercana a 0.5.

Se encontró una mayor sensibilidad para la ecuación BIS1 (62.8) comparada con la ecuación CKD-EPI (47.4) y MDRD (45.8).

No hubo diferencias significativas en el comportamiento de la mortalidad cardiovascular según la categorización de ERC.

**Conclusiones:** La BIS1 fue la ecuación que mostró mejor rendimiento entre las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) en la estimación de la ERC y su relación con mortalidad cardiovascular, posterior al alta en una unidad geriátrica de agudos. La MDRD puede subestimar el riesgo, y detectar tardíamente los pacientes con ERC al igual que el CKD-EPI, estas generan un alto número de falsos negativos, dado que están por encima del punto de corte. Por lo tanto, se sugiere utilizar el BIS1 en los AM, como prueba rutinaria para la detección temprana de ERC para la prevención de posible ECV.

**Palabras clave:** Adulto Mayor, Hospitalización, Tasa de filtración glomerular, Mortalidad.

## **Equations of glomerular filtration rate and prediction of mortality after discharge from an acute geriatric unit care**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Chronic kidney disease is an important public health problem due to the high socioeconomic costs for the health system, the patient and his family, due to its high prevalence and association with end-stage renal disease, death, and cardiovascular disease. Renal function can be evaluated using equations that estimate the glomerular filtration rate; however, the performance of the equations (MDRD, CKD-EPI and BIS1) in the estimation of CKD and its relationship with cardiovascular mortality in older adults is unknown. because most of these formulas have been developed in young people with few older adults. Therefore, in this study, the agreement between the three equations that estimate the glomerular filtration rate and its relationship with cardiovascular mortality was evaluated in 1,881 older adults (MA) who withdrew from the hospitalization service of a acute geriatric unit care.

**Design:** Observational retrospective cohort study.

**Methodology:** The study included patients hospitalized in an acute geriatric unit care who were registried between October 2011 to July 2015. To determine their vital status a follow-up was done until March 30, 2018. Renal function was estimated using the MDRD, CKD-EPI and BIS1 equations. Chronic kidney disease was categorized as mild ( $>60 \text{ ml} / 1 / 1.73 \text{ m}^2$ ), moderate ( $30 -59 \text{ ml} / 1 / 1.73 \text{ m}^2$ ) and severe ( $<30 \text{ ml} / 1 / 1.73 \text{ m}^2$ ).

The data was cleaned and processed, then exploratory, univariate and bivariate analyzes were performed. Analysis of concordance with the Kappa index was carried out. The association between renal function and mortality with ROC curves was evaluated. Survival analysis was performed using Kaplan Meier curves and the log-Rank test.

**Results:** 1881 older adults were studied. The age of the population fluctuated between 60 and 105 years with a mean of  $82.2 \pm 7.2$  years. The prevalence of women was 52% in the study. The average follow-up time was 5.9 years. The means of the values obtained from the equations GFR<sub>e</sub> efluctuated between  $53.6 \pm 23.2$  (BISI1),  $59.8 \pm 25.7$  (CKEPI) and  $67.3 \pm 37.1$  (MDRD).

The concordance observed between the MDRD and CKD-EPI equations was 98.6%, with a Kappa index of 0.946, statistically significant ( $p = 0.000$ ).

The cut-off point of 60 cc / min was established for the classification of patients with or without the presence of CKD to classify patients with cardiovascular death. It was found that the area under the curve for the three equations was close to 0.5.

A greater sensitivity was found for the equation BIS1 (62.8) equation compared to the CKD-EPI (47.4) and MDRD (45.8) equations.

There were no significant differences in cardiovascular mortality according to the categorization of CKD.

**Conclusion:** BIS1 was the equation that showed the best performance among the equations (MDRD, CKD-EPI and BIS1) in the estimation of CKD and its relation with cardiovascular mortality, after discharge from an acute geriatric unit care. MDRD can underestimate the risk, and cause a late detection of patients with CKD, as well as CKD-EPI, generating a high number of false negatives, given that they are above the cut-off point. Therefore, it is suggested to use BIS1 in older adults, as a routine test for early detection of CKD and for prevention of possible CVD.

**Key words:** Older Adult, Hospitalization, Glomerular filtration rate, Mortality. Cardiovascular diseases.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACION

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una condición progresiva, no trasmisible y estrechamente ligada con otras enfermedades, como las cardiovasculares y diabetes mellitus. A pesar de su carácter prevenible, su incidencia está en aumento en todo el mundo, principalmente en épocas de globalización, en las que se han introducido nuevos factores de riesgo derivados de la producción y consumo, riesgos que se han sumado a la pobreza e inequidad social (1). Según la OMS las enfermedades no transmisibles (ENT) generan 41 millones de muertes de personas cada año, lo que equivale al 71% de las muertes que se producen en el mundo, las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) constituyen la mayoría de las muertes por ENT (17,9 millones cada año), seguidas del cáncer (9,0 millones), las enfermedades respiratorias (3,9 millones) y la diabetes (1,6 millones) (2).

En el informe de Datos Renales de los Estados Unidos, emitido en el 2003, se planteó que en ese país la ERC se incrementaba un ritmo bastante rápido y que 304.083 norteamericanos habían sido tratados con algunas formas de diálisis, para un gasto aproximado de 15.620 millones de dólares. A escala mundial se eleva vertiginosamente el número de personas con ERC y a medida que este es mayor, se incrementan también los costos para su tratamiento (3).

Según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en España y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Consumo, aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC. Esta enfermedad se asocia a una importante morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como costos muy significativos. En España el coste anual asociado al tratamiento de las fases más avanzadas de ERC se estima en más de 800 millones de euros (4).

La prevalencia e incidencia de la ERC en Colombia ha tenido un aumento progresivo, debido a su asociación con múltiples factores de riesgo. En el país, las principales causas de ERC las constituyen las enfermedades precursoras como la hipertensión arterial y otros tipos de ECV, la diabetes mellitus tipo 2 y la uremia (5). La ERC es un factor de riesgo y un desencadenante de la enfermedad cardiovascular y de otras complicaciones como la muerte (6).

Para el periodo comprendido entre el primero de julio del 2016 y el 30 de junio del 2017, se reportó a la cuenta de alto costo de Colombia la información de 4.124.668 personas diagnosticadas con hipertensión arterial, diabetes o ERC de los cuales 3.838.610 fueron casos vivos y 286.058 fueron reportados como fallecidos, en los últimos 3 años se observa un aumento entre el 2015 y el 2016 del 14% y entre el 2016 y 2017 del 4%. De los casos reportados se encontraron 1.406.364 (34,1%) casos prevalentes, equivalente a una prevalencia ajustada por edad de 2,9 casos por 100 habitantes y 249.275 incidentes de enfermedad renal crónica (7).

Las altas prevalencias de esta condición y los costos de la atención sanitaria pueden agotar rápidamente los recursos de las familias y el sistema de salud, derivados del tratamiento prolongado y oneroso y la desaparición del sostén de la familia, están presionando cada año a millones de personas a la pobreza y enlenteciendo el desarrollo de los países. Dado lo anterior, la ERC debe ser detectada de manera temprana ya que existe evidencia que su progresión se puede disminuir al tratar de manera adecuada condiciones como diabetes mellitus e hipertensión (8).

La ERC es el principal predictor de mortalidad en la población general y según grupo de enfermedad (9). Por ejemplo, el riesgo de muerte en población adulta durante un periodo de seguimiento de tres años se incrementa significativamente por cada disminución en 15 mL en la Filtración Glomerular (FG) por debajo del límite de 60 ml/min/m<sup>2</sup> (9). En adultos mayores (AM) la ERC además de predecir la mortalidad predice también el estado funcional (10). Los pacientes con ERC en estadios 1 a 4 tienen mayor prevalencia de enfermedad coronaria, falla cardíaca, factores de riesgo cardiovasculares y además sufren un mayor número de eventos cardiovasculares que la población sin enfermedad renal incluso al margen

de la presencia de factores de riesgo cardiovascular, en parte por no recibir el tratamiento cardioprotector adecuado al riesgo (11).

La mitad de los pacientes con ERC en estadio terminal mueren por causa cardiovascular, que es de 15 a 30 veces más elevada que la de la población general tras los ajustes por edad (12). Durante el curso de la ERC también se puede desencadenar desnutrición proteicoenergética, lo que incide en la morbilidad y mortalidad en estos pacientes (13).

Diversos estudios han asociado la relación entre ERC y muerte por ECV con la disfunción endotelial y el estado inflamatorio y protrombótico presente en la ERC, modulado por los marcadores biológicos, como la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la interleucina (IL) 6 y el factor VIII, así como las concentraciones anormales de lipoproteína (a) (Lp[a]), apolipoproteína (Apo) y homocisteína. Interactuando todos estos factores entre sí para incrementar el riesgo evolutivo de la enfermedad (14). Además, esto se ha asociado con discapacidad en la movilidad del AM debido a disminución en la fuerza muscular, lo cual refleja sarcopenia relacionada con ERC (15).

De acuerdo con los criterios de la guía K/DOQI (kidney disease outcomes quality initiative) la ERC en el adulto se define como la alteración estructural o funcional renal de más de 3 meses de duración, dado por FG inferior a  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  o lesión renal (13). La valoración de la FG se considera como el mejor índice de evaluación de la función renal. Su estimación es un parámetro de gran importancia para establecer una clasificación homogénea, diagnóstico precoz y tratamiento adecuado en cada uno de los diferentes estadios de la ERC. La guía K/DOQI, 2002 recomienda determinar la FG a partir de ecuaciones que tengan en cuenta la concentración sérica de creatinina y algunas de las siguientes variables: edad, sexo, etnia y talla, considerándolas más exactas que la determinación exclusiva de creatinina plasmática (13).

Desafortunadamente la creatinina sérica, el marcador universalmente empleado de función renal es poco exacto en AM y en personas con discapacidad debido a la presencia de

sarcopenia la cual altera el contenido de creatinina. Lo anterior ha llevado a estimar la FG mediante fórmulas más que a partir del valor de creatinina (13).

Gran número de estudios, realizados en diferentes grupos poblacionales, muestran diferentes comportamientos en el cálculo de la FG, limitación importante en la población de AM, en la cual los cambios en la estructura y función renal inherentes al propio envejecimiento, hacen difícil dicha determinación (16). Por ejemplo, la fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ha sido validada contra las pruebas de oro y ha mostrado que pierde exactitud en rangos superiores del  $FG > 60 \text{ ml/min por } 1.73 \text{ m}^2$  (17). La Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), fue probada en una población de personas adultas y ha mostrado mayor exactitud con respecto a la MDRD (18). No obstante, en la población de AM el rendimiento de esta fórmula puede no ser tan exacto y la significancia pronóstica de un FG disminuido puede ser diferente según la fórmula empleada. Por otro lado, se diseñó la ecuación Berlin Initiative Study (BIS1) (19), con el objeto de estimar el FG en personas de 70 años o más.

Según las variables empleadas en las diferentes ecuaciones se presentan limitaciones para determinar la FG. Por ejemplo, la edad es empleada en todas las ecuaciones, pero la variable peso sólo en la fórmula de Cockcroft–Gault (CG) lo cual afecta la estimación del FG. Debido a que la edad y el peso son factores pronósticos en la población de AM, estas diferencias pueden comprometer la exactitud en la estimación del FG y el significado pronóstico de cada fórmula.

Dado que la mayoría de fórmulas de estimación del FG (MDRD, CKD-EPI, CG) han sido desarrolladas en grupos de adultos más jóvenes con pocos AM participantes, se requiere conocer la concordancia entre las tres ecuaciones que estiman el FG (MDRD, CKD-EPI y BIS1) y su relación con la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, posterior al alta en unidad geriátrica de agudos. El conocer esta relación permitiría realizar intervenciones para impactar la mortalidad, mejorar la calidad de vida y funcionalidad en este grupo poblacional.

**Pregunta de investigación:**

¿Cuál es el rendimiento de las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) en la estimación de la ERC y su relación con mortalidad cardiovascular, posterior al alta en una unidad geriátrica de agudos, del Municipio de Cali, de octubre del 2011 a marzo del 2018?

## 2. ESTADO DEL ARTE

En los pacientes AM la FGe puede presentar una amplia variación en función de la ecuación que se emplee para calcularlo. En consecuencia, el número de individuos diagnosticados con enfermedad renal también es variable (20). Por ejemplo Gill y cols en un estudio de 180 pacientes con una edad media de 85 años, más del 60% de los FG calculados con las fórmulas CG y MDRD fueron discordantes (21). Por tanto, estas ecuaciones deben ser utilizadas con cautela en aquellos casos donde no han sido prospectivamente validadas.

Corsonello y cols, realizaron un estudio de 439 pacientes de 65 años de edad o más, donde compararon la asociación entre FG y sobrevida a un año, empleando las ecuaciones MDRD, CKD-EPI y CG en pacientes AM egresados de hospitalización. Los resultados mostraron que el FG es un indicador pronóstico para AM y pacientes con condición de fragilidad (22).

En el año 2007, se realizó un análisis transversal de 5.504 participantes con el objetivo de describir la aplicabilidad de la fórmula MDRD en una población de mayor tamaño y origen diverso (17). La ecuación MDRD proporciona valores estimados de FG no sesgados y relativamente exactos en la mayoría de los subgrupos poblacionales establecidos según edad, género y raza, entre otros, cuando su valor se sitúa  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En pacientes individuales, los valores de FG estimado próximos a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> deben ser interpretados con cautela para evitar una clasificación equivocada de la ERC en cada caso.

El hecho de tomar la edad como un factor determinante en la fórmula MDRD puede inducir a errores tales como confundir el valor del FG con la insuficiencia renal. El origen del error se encuentra en tomar como cifra de referencia la encontrada en adultos sanos cuyo FG promedia los 120 ml/min. Esta fórmula no tiene en cuenta que a partir de los 30 años de edad, el FG disminuye fisiológicamente 10 ml/min por cada década de vida que pasa, en ausencia de enfermedad renal (17).

En los últimos años se han realizado varios estudios para determinar la exactitud de las fórmulas CG y MDRD en la estimación del FG, especialmente en AM, donde se ha presentado mayor variabilidad en los resultados. Dado que la función renal calculada con base en las ecuaciones difiere de unas a otras, uno de los trabajos concluye que es necesario realizar más estudios para determinar cuál de las ecuaciones existentes es más exacta para valorar la función renal del AM (23). Otro estudio, atribuye la variabilidad entre ambas fórmulas a la edad, el índice de masa corporal y al valor de creatinina sérica (24). Los autores sugieren que estas diferencias deberían ser consideradas, especialmente en los AM.

De otra parte es conocido que la ecuación CKD-EPI tiene mejor exactitud para calcular la FG comparada con la ecuación MDRD, sin embargo no es conocido cuál de estas dos ecuaciones predice mejor desenlaces clínicos como muerte, eventos cardiovasculares y progresión a ERC en estadio terminal. Matsushita K et al, realizaron un estudio de cohorte en Alberta Canadá, con un población de 1,010.988 individuos mayores de 18 años con un seguimiento promedio de 2.8 años y documentaron que la ecuación CKD-EPI categoriza con mejor exactitud los desenlaces clínicos que la formula MDRD (25).

Lo mismo ocurre en la población geriátrica, si se toma como límite para diagnosticar la ERC un  $FG < 60$  ml/min, en la mayoría de las personas  $> 75$  años tendrán una ERC grado II o III. Sin embargo, cuando se miden parámetros bioquímicos asociados con la ERC tales como calcio, fósforo, PTH, vitamina D3, hemoglobina y hematimetría, éstos son normales con valores exactamente iguales que en los adultos sanos. Así, resulta necesario distinguir el FG bajo ( $<60$  ml/min) en un adulto AM antes de diagnosticar ERC, ya que en este último, el valor podría estar acorde con el proceso de envejecimiento (26).

## 2.1 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y MORTALIDAD GENERAL

La ERC es un predictor importante de mortalidad. Por ejemplo, el riesgo de muerte en una amplia población adulta durante un período de seguimiento promedio de unos 3 años, aumentó de manera significativa, por cada disminución de 15 ml en la FG por debajo del umbral de 60 ml/min/m<sup>2</sup> (9). En los AM la ERC, aparte de predecir mortalidad, es un importante determinante de limitación funcional (27).

Hemmelgarn et al, describen en su estudio una población mayor de 66 años, en la cual observan cómo la progresión de la ERC a lo largo de los dos años de seguimiento es lenta, excepto en los pacientes diabéticos y en aquellos con una FG 30 ml/min (28). Por otro lado, Keller y cols, ha documentado en una cohorte de pacientes mayores de 60 años, con FG mayor o igual a 60ml/min, la existencia de una correlación positiva entre varios biomarcadores inflamatorios y el deterioro precoz de función renal medido por cistatina C (CsC) (29). Este trabajo corrobora que la asociación del FGe con mortalidad es menor en la población anciana que en los pacientes jóvenes, en quienes reducciones del FG menor de 50–59ml/min están asociadas a un aumento del riesgo ajustado de muerte.

Analizando el riesgo de muerte y progresión hacia la ERC estadio 5 por edades y nivel de FGe en una amplia población de pacientes (1.509.879), se documentó que el riesgo de ERC en estadio terminal o muerte asociado con FG desciende con la edad, y que en los pacientes mayores de 80 años solo aumenta de forma significativa para filtrados por debajo de 30 ml/min (30). En personas menores de 50 años el riesgo de ERC terminal se duplica para FG entre 60–74ml/min y el de mortalidad para FG entre 49–45 ml/min.

## 2.2 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

La ECV es la principal causa de muerte entre los pacientes con ERC, siendo responsable de más del 50% de la mortalidad entre los estadios 3 a 5, estadios altamente prevalentes en la población de AM. Se estima una progresión desde estas fases hacia la ERC terminal de alrededor del 20%, falleciendo en un gran porcentaje, para el estadio 4 aproximadamente el 46% (13).

Keith y cols, en un estudio longitudinal realizado en Estados Unidos, el resultado de 27.998 pacientes con TFGe menor a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue evaluado durante un período de 5 años. Documento que la terapia renal sustitutiva se inició en el 1,1%, 1,43% y 19,9% de los sujetos con grados basales 2, 3 y 4 de ERC, respectivamente (31). Por otra parte, las tasas de mortalidad fueron del 19,5%, 24,3% y 45,7% para esos estadios, indicando que, para muchos pacientes con ERC, el riesgo de mortalidad prematura supera sustancialmente el riesgo de ERC en estadio terminal.

En el meta-análisis realizado por Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, la TFGe y la albuminuria basales estaban relacionadas con la mortalidad de 1.128.310 participantes con un seguimiento de casi 5 millones de personas-año (32). La mediana de edad de los participantes fue de aproximadamente 61 años. El riesgo de mortalidad fue el más bajo entre aquellos con una TFGe en el rango de 75 a 105 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y se incrementaba con TFGe menores. En comparación con una TFGe de referencia de más de 95 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, los HR de todas las causas de mortalidad fueron de 1,18 para TFGe menores de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 1,57 para TFGe menores de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y de 3,14 para TFGe menores de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se observaron hallazgos similares para mortalidad cardiovascular y no cardiovascular. El riesgo de mortalidad global llegó a ser significativo con una TFGe menor de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y el riesgo de mortalidad cardiovascular se hizo significativo con una TFGe menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Una disminución rápida de la función renal puede conferir un mayor riesgo de enfermedad coronaria que es independiente de la función renal basal y de la edad.

Según los hallazgos del estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), los pacientes con la mayor reducción de la TFGe (descenso anual  $>5,65\%$ ) presentan mayor riesgo de enfermedad coronaria cardíaca y de mortalidad global comparados con aquellos que tienen una menor disminución entre 0,33 a 0,47% (33).

De la misma manera, en un análisis del Cardiovascular Health Study, un descenso rápido de la función renal durante los primeros 7 años del estudio se asoció con un riesgo incrementado de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y enfermedad arterial periférica durante un seguimiento posterior de 8 años. Ambos estudios revelaron este efecto incluso tras ajuste por función renal basal, edad y otros factores tradicionales de riesgo cardiovascular (34).

Estas observaciones sugieren que los factores de riesgo compartidos entre la enfermedad renal temprana y la ECV representan gran parte del futuro riesgo cardiovascular observado en pacientes con ERC. Los factores clásicos de riesgo de enfermedad coronaria cardíaca son muy prevalentes entre los pacientes con ERC. Los llamados tres grandes factores de riesgo para enfermedad coronaria en la población general (colesterol total alto, presión arterial alta y tabaquismo) representaron al menos el 80% de los principales eventos de enfermedad coronaria cardíaca en los hombres de mediana edad cuando los análisis se ajustaron para el sesgo de la dilución de la regresión o atenuación (35).

De otra parte, la hipertensión fue el factor de riesgo más importante en relación con el accidente cerebrovascular, contribuyendo al 35% del riesgo atribuible a la población y el tercero más importante, con respecto al infarto agudo de miocardio (18% del riesgo atribuible a la población) en los estudios INTERSTROKE (36) e INTERHEART (37).

Además de una alta prevalencia de estos factores de riesgo tradicionales para ECV, cada vez se reconoce más que la ERC está asociada con una serie de factores de riesgo no tradicionales de enfermedad cardiovascular, incluyendo la rigidez arterial y la calcificación, niveles elevados de dimetilarginina simétrica y un cúmulo de productos finales de la glicación avanzada (38). Si estos factores de riesgo son modificables y si su modificación es efectiva en la reducción del riesgo cardiovascular debe ser investigado en pacientes con ERC (38).

Por su parte los factores de riesgo no tradicionales se vuelven más importantes a medida que la ERC progresa a estadios más avanzados y los factores de riesgo tradicionales siguen siendo los factores más importantes en estadios 1 a 3 de la ERC.

La ERC, como se evidencia por la reducción de la TFG, se considera un riesgo para cardiopatía coronaria equivalente tanto por la National Kidney Foundation como por el American College of Cardiology/American Heart Association. La proteinuria parece conferir un riesgo adicional (39). No es sorprendente entonces que varios estudios experimentales con agentes reductores de la presión arterial que mejoran la progresión de la ERC también muestren un beneficio proporcional en la prevención de eventos cardiovasculares. En el ensayo RENAAL, el tratamiento con ARA II proporcionó protección contra la insuficiencia cardíaca junto con la renoprotección; sin embargo, no hubo ningún efecto sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (40).

Con respecto a la importancia de la función renal sobre el pronóstico de pacientes con cardiopatía isquémica queda expresada en los datos que proporciona el estudio VALIANT, realizado en pacientes con disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca tras infarto (41). En esta población de pacientes, la TFG (media  $\pm$  desviación estándar [DE]) era  $70,2 \pm 21,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pero un 22,2% tenía una TFG entre 45 y 59,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y un 11,3% la tenía por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por lo tanto, a pesar que un criterio de exclusión era tener una cifra de creatinina basal como máximo de 2,5 mg/dl, de hecho el 33,6% de los pacientes tenían criterios de ERC. Todos los eventos de ECV importantes, como la mortalidad cardiovascular total, el reinfarto, la insuficiencia cardíaca y el accidente cerebrovascular, estuvieron en estrecha relación con la TFG, de tal forma que su incidencia se duplicó o triplicó en pacientes con TFG  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respecto a los que la tenían  $> 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 3. MARCO TEORICO

La ERC es un problema creciente a nivel mundial, con una prevalencia estimada que se aproxima al 10% (42). Sin embargo, su presencia ha sido generalmente inadvertida para las autoridades y organizaciones de salud, los médicos, pacientes y la población general. Se la ha denominado una epidemia silenciosa. Por ejemplo, en 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que, de 58 millones de muertes producidas en ese año, 35 millones podían ser atribuidas a ENT; las causas que lideraban la estadística eran las ECV y el cáncer (43). Aunque ERC ni siquiera es mencionada en el informe OMS 2005, se conoce que la ERC es común en personas con enfermedad y riesgo CV, amplificando en ellas varias veces la probabilidad de un pronóstico adverso. Por otra parte, la mayoría de las personas con ERC, especialmente en sus fases tempranas, no tienen conciencia de su enfermedad, la que puede evolucionar muchos años sin las intervenciones que se requieren para evitar sus complicaciones, principalmente cardiovasculares. El número de pacientes incluidos en el programa de enfermedad renal terminal (Medicare) financiado por los Estados Unidos, ha aumentado de aproximadamente 10.000 beneficiarios en 1973 a 661.648 a partir de 2013 (44).

En el informe de la cuenta de alto costo de Colombia se han reportado del 30 de junio del 2016 al primero de julio del 2017, 1.406.364 personas con ERC, de los cuales el 59,5% son mujeres, lo que representa una prevalencia de 3,1 casos por 100 mujeres y de 2,6 casos por 100 hombres. La prevalencia general ha pasado de 2,2 en el año 2003 a 2,9 casos por 100 habitantes en el año 2017. La información reportada identificó igual que el año anterior, a Bogotá, DC con el mayor número de residentes con ERC, seguido por el Departamento del Valle del Cauca con un registro de 186.287 personas con ERC, lo que determina una prevalencia ajustada por edad de 3,6 casos por 100 habitantes. En el 2017, los departamentos con mayor prevalencia de ERC en el país fueron Armenia, Cúcuta y Pereira (7).

Aunque las razones exactas para el crecimiento del programa son desconocidos, los cambios en la demografía de la población, las diferencias en la carga de la enfermedad entre los grupos

raciales, y falta de reconocimiento de las primeras etapas de la ERC y de los factores de riesgo para la ERC puede explicar en parte este crecimiento (45,46).

Los pacientes con ERC terminal consumen una gran parte de los recursos sanitarios. Sin embargo, a pesar de la magnitud de los recursos comprometidos para el tratamiento de la enfermedad renal terminal, y las mejoras sustanciales en la calidad de la terapia de diálisis, estos pacientes continúan experimentando morbilidad-mortalidad significativa y una reducción de la calidad de vida (26).

La visión epidemiológica de la ERC ha experimentado un cambio significativo en los últimos veinte años. Restringida inicialmente a enfermedades de incidencia relativamente baja, como las enfermedades glomerulares o las nefropatías hereditarias, y a un ámbito especializado de atención como la Nefrología (47).

La ERC predominante en la actualidad, afecta un porcentaje importante de la población, y está relacionada con fenómenos o enfermedades de alta prevalencia, como el envejecimiento, hipertensión arterial, diabetes o la ECV. La ERC forma parte frecuente, del contexto de comorbilidad que padecen los pacientes, tratados por múltiples especialidades médicas, como Medicina Interna, Cardiología, Geriatria, Endocrinología y cualquier otra especialidad médica o quirúrgica que trate pacientes en riesgo de desarrollar ERC, sobre todo aquellos de edad avanzada (47). Los pacientes con ERC avanzada, incluidos en programas de tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis y trasplante, se consideran la parte visible del iceberg que constituye el gran problema de salud pública que es la ERC en la población (46).

### **3.1 DEFINICIÓN Y ESTADIOS**

La función renal declina a partir de la cuarta década de vida, a una media de 0,7-1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por año. Conocer esta situación ayuda a evitar iatrogenia y sobrecargar al sistema de salud de forma injustificada. Asumiendo esta realidad, también hay que diferenciar cuándo este descenso del FG no es fisiológico y denota enfermedad renal (48).

Todas las guías definen la ERC como la presencia durante al menos 3 meses de al menos una de las siguientes situaciones (47):

- FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Anormalidades estructurales evidenciadas directamente a partir de biopsia renal o indirectamente por técnicas de imagen.
- Anormalidades funcionales como la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones hidroelectrolíticas, etc.

Las últimas guías KDIGO 2013 han propuesto una nueva clasificación pronóstica de la ERC como se presenta en la figura 1, la cual divide distintas categorías de enfermedad renal según el FG (estadios G1-G5) y grado de albuminuria (cociente albúmina/creatinina: A1-A3) (49).

Clasificación de la ERC según las guías KDIGO 2012					
KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )			Albuminuria Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderada- mente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g <sup>a</sup>	30-300 mg/g <sup>a</sup>	> 300 mg/g <sup>a</sup>
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

**Figura 1.** Clasificación de la enfermedad renal crónica según KDIGO 2012. Los colores indican el riesgo relativo ajustado para 5 eventos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal. Fuente referencia (49).

En esta clasificación la función renal se mide mediante FG, y recomienda utilizar ecuaciones para estimar el FG a partir de la concentración de creatinina sérica, como la fórmula MDRD

y CKD-EPI. La ventaja de esta última es que presenta una mayor exactitud al cuantificar el grado de FG, cuando este es mayor a 60 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup>.

Es importante establecer los criterios que definen la progresión de ERC y los factores de riesgo que agravan su evolución. Muchos pacientes a lo largo de su enfermedad van a experimentar una progresión muy lenta o incluso no progresarán; en cambio, otros pacientes con leves disminuciones en el FG tienden a presentar un deterioro de función renal en un periodo corto de tiempo, lo cual puede acelerarse por factores como la presencia de proteinuria, DM, HTA, ECV, anemia, tabaquismo, entre otros. Se considera progresión de enfermedad renal cuando se cumple uno de los criterios expuestos en la tabla 1 (49).

**Tabla 1** Criterios de progresión de ERC

• Progresión a categoría superior (G1-G5 o A1-A3)
• Descenso del FG > 5 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /año o > 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> en 5 años
• Descenso del FG ≥ 25% sobre el valor basal o incremento del cociente albúmina/creatinina ≥ 50%
• Hematuria no urológica persistente con proteinuria
• ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; G1: enfermedad renal crónica grado 1; G5: enfermedad renal crónica grado 5; A1-A3: albuminuria.

### 3.2 CAMBIOS ESTRUCTURALES EN EL RIÑÓN DEL ADULTO MAYOR

El riñón humano alcanza un tamaño de aproximadamente 400 g y 12 cm de longitud en la cuarta década de la vida. Posterior a esto presenta un descenso natural anual del 10% en la masa renal. Esta evolución se asocia con adelgazamiento de la cortical y disminución del número de nefronas funcionantes. Los cambios histológicos generalmente incluyen glomeruloesclerosis, arterioesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial (50), ver tabla 2.

Cambios estructurales	Cambios funcionales
<p>Descenso de 10% de masa renal cada 10 años (a partir de la cuarta década).</p> <p>Adelgazamiento cortical y disminución en número de nefronas funcionantes</p> <p>Engrosamiento de MBG.</p> <p>Glomeruloesclerosis segmentaria y focal.</p> <p>Hipertrofia glomerular</p> <p>Atrofia tubular y fibrosis intersticial.</p> <p>Divertículos tubulares</p> <p>Hialinosis y engrosamiento arteriolar.</p> <p>Aumento de tortuosidad en arterias arcuatas e interlobares</p>	<p>Descenso en TFG y reserva renal a partir de la cuarta década</p> <p>Incremento de proteinuria y albuminuria</p> <p>Mayor retención urinaria (riesgo de ITU)</p> <p>Descenso del FPR (650 ml/min a 290 ml/min).</p> <p>Aumento de resistencias vasculares</p>

FPR: flujo plasmático renal; ITU: infecciones de tracto urinario; MBG: membrana basal glomerular; TFG: tasas de filtrado glomerular.

**Tabla 2** Cambios morfológicos y funcionales asociados con el envejecimiento. Fuente referencia (50).

### 3.3 VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN EL ADULTO MAYOR

La tasa de FG equivale a la suma de las tasas de filtrado de todas las nefronas funcionantes, por lo tanto, indica el número existente de las mismas. El glomérulo filtra 180 l de plasma al día (125 ml/min), de esta manera el FG, si bien depende de la edad, tamaño corporal y sexo, viene a ser normalmente entre 120 y 130 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en sujetos sanos (50).

Para la determinación de la función renal en AM, la prueba de oro, al igual que en adultos, es el aclaramiento de inulina, imposible de usar en la práctica clínica habitual, por lo que se requiere de otras pruebas para determinar la FG.

La creatinina sérica no es un buen indicador de la función renal en los AM, particularmente en mujeres y en AM con normo o bajo peso, y especialmente en mayores de 85 años, de los

que entre el 58 y el 97% presenta creatinina sérica normal y FG menor de 60ml/min (51). La evaluación de la función renal no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica de la creatinina. Existen diferentes formas para evaluar la función renal dentro de estas se tienen (52):

- Filtrado Glomerular.
- Concentración de creatinina.
- Aclaramiento de creatinina.
- Evaluación de la proteinuria.
- Ecuaciones de estimación del FG.

### **3.3.1 Filtrado glomerular**

El FG está considerado como el mejor indicador para valorar la función renal en el adulto. En condiciones normales, el FG varía según la edad, el sexo y la masa corporal. En los adultos jóvenes tiene un valor aproximado de 120-130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, que disminuye conforme aumenta la edad. Una reducción del FG sostenida en el tiempo antecede al inicio del fallo renal en adultos, de ahí que esté considerado como criterio diagnóstico de ERC. Por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aumenta la prevalencia de complicaciones por insuficiencia renal crónica, así como por enfermedades cardiovasculares (30).

El FG se caracteriza:

- Porque el valor del FG varía en relación a la edad, el sexo y la masa corporal.
- Por ser el mejor índice para evaluar la función renal.
- Por ser medido a través del aclaramiento de una sustancia que corresponde al volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo.
- Porque distintas sustancias, exógenas y endógenas, han sido utilizadas para conocer el FG a partir de su aclaramiento renal o plasmático, las exógenas son inulina, isótopos radioactivos (125 I-otalato) y las endógenas: creatinina y cistatina.

La valoración del FG está considerada como el mejor índice de evaluación de la función renal. Su estimación representa un parámetro de vital importancia para establecer una

clasificación homogénea, un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado en cada uno de los diferentes estadios de la ERC. La guía K/DOQI, 2002 recomienda la estimación del FG a partir de ecuaciones que tengan en cuenta la concentración sérica de creatinina y algunas de las siguientes variables: edad, sexo, etnia y talla, considerándolas más exactas que la determinación exclusiva de creatinina plasmática (13).

Para medir con mayor exactitud el FG, sería necesario utilizar sustancias que se eliminen del torrente sanguíneo mediante FG exclusivamente, sin reabsorción, ni secreción a nivel tubular, ni eliminación por otros órganos. Éste es el caso de la inulina y la cistatina C (aunque su fiabilidad como marcador de FG todavía no está suficientemente probada para población mayor de 70 años), o de los isótopos radiactivos como el  $\text{Cr}^{51}$ -EDTA o el yodo-talamato, entre otros (53).

Gran número de estudios, realizados sobre diferentes grupos poblacionales, reflejan distintos comportamientos en el cálculo de la estimación del FG, limitación importante en la población, en la cual cambios en la estructura y funcionalidad renal, inherentes al propio envejecimiento, hacen difícil la determinación e interpretación de los resultados.

### **3.3.2 Concentración sérica de creatinina**

Es la medida habitualmente utilizada para evaluar la función renal, está basada en la creatinina plasmática que es exclusivamente el producto del metabolismo de la creatina y fosfocreatina de origen muscular. Sin embargo la relación entre la concentración sérica de creatinina y el FG no es lineal sino hiperbólica, por lo que se espera descenso del FG de al menos el 50% para que la concentración sérica de creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia, por lo cual tiene baja sensibilidad diagnóstica en la detección de ERC, además esta medición está afectada por distintas fuentes de variabilidad biológica, como la edad y el peso entre otras, múltiples interferencias analíticas e importantes problemas de estandarización (52).

### 3.3.3 Aclaramiento de creatinina

En la práctica clínica, el FG se calcula mediante el aclaramiento de creatinina. Éste puede determinarse midiendo directamente la creatinina excretada en orina recogida durante 24 h o a través de la creatinina sérica utilizando ecuaciones que darían un valor estimado de éste (52).

La medición del aclaramiento de creatinina en orina presenta varios inconvenientes que limitan su utilidad como son:

- Existe una gran variabilidad de unos auto-analizadores a otros, incluso utilizando el mismo método analítico en función de la calibración de éstos (54).
- La creatinina no solamente se filtra por el glomérulo, sino que se reabsorbe y segrega por los túbulos. La variabilidad es tan grande que dependiendo del estado de volumen circulante, es decir del grado de hidratación, la cantidad de creatinina en orina proveniente de la secreción tubular puede alcanzar hasta un 28% del total de la recogida en orina de 24 horas (55).
- La observación clínica pone de manifiesto la dificultad e inexactitud de la recogida de orina de 24 h, particularmente en el medio comunitario (46).

A pesar de lo anterior es el método mayoritariamente empleado como medida de FG. Se obtiene calculado a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina en 24 horas:

$$\text{CrCl (mL/min)} = \text{UCr (mg/dl)} \times \text{V (ml/min)} / \text{PCr (mg/dl)}$$

En consecuencia, el aclaramiento de creatinina puede:

- Llevar a sobreestimación en individuos con función renal normal, puesto que entre un 10-20% del FG se produce por secreción tubular de la creatinina. La cual aumenta a medida que disminuye el FG llegando a valores de incluso el 70% para FG inferiores a 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.
- Generar inconvenientes y errores que suponen para el paciente la recogida de orina de 24 horas.

- Ocasionar importante carga laboral que representa para las salas de hospitalización y para el laboratorio trabajar con orinas de 24 horas

### **3.3.4 Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular**

Para obviar las mediciones en orina se han creado fórmulas que combinando diversos parámetros tales como edad, talla, peso y creatinina sérica, permiten realizar un cálculo estimado del FG.

Estas ecuaciones tratan de obtener una estimación del FG a partir de la concentración de creatinina sérica, y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia), obviando la necesidad de recoger orina de 24 horas (52).

Las ecuaciones de estimación del FG son más exactas y precisas que la medición exclusiva de creatinina, existen más de 40 ecuaciones para estimar el FG publicadas hasta la fecha, pero los algoritmos más difundidos para estimar el FG en AM son el de CG, MDRD, CKD-EP y las Ecuaciones Berlin Initiative Study 1 y 2.

#### **Cockcroft-Gault**

Esta fórmula se desarrolló en el año 1973, a partir de un estudio realizado con un registro de 534 pacientes entre 18 y 92 años del Hospital de Veteranos Queen Mary de Quebec Montreal. El 96% de los pacientes eran masculinos, 29 pacientes fueron rechazados porque no estaban en estado estacionario, con los 505 pacientes que quedaron se formó el grupo 1 y con 236 pacientes del grupo 1 se formó el grupo 2, seleccionados porque tenían valores de creatinina sérica similares y parecían aproximarse mucho a los valores reales. Los pacientes del grupo I fueron rechazados en la formación del grupo II si la diferencia entre los valores de la excreción de creatinina de 24 horas difirió en más del 20%.

Finalmente los análisis se realizaron con 249 varones, se calculó la estimación del aclaramiento de la creatinina mediante la recogida en orina durante 24 horas (Ccr) y la

Filtración Glomerular con 2 ecuaciones propuestas por Jelliffe y una por Edwards and Whyt más la propuesta en la investigación que era la CG. Las predicciones se realizaron sin conocimiento de las medidas de creatinina. Los valores para la creatinina predichos por las tres fórmulas publicadas fueron calculadas por  $1,73 \text{ m}^2$  y ajustada de acuerdo con el área de superficie de cada paciente (56). La fórmula propuesta dio un coeficiente de correlación entre predicción y media de creatinina de 0.83. En promedio, la diferencia entre los predichos y la media de los valores medidos no fue mayor que la distancia entre pares. Por lo tanto, se concluye que deben incluirse para una predicción razonable, variables como la edad y el peso corporal. La ecuación fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada en el ajuste de dosis de fármacos (56).

### **MDRD**

Más reciente es la fórmula conocida como MDRD, que se basa en la edad, la creatinina sérica y la superficie corporal para hacer una estimación del FG. Para su validación, en el año 1999 se incluyeron pacientes diagnosticados con ERC. En todos ellos se había estimado el FG mediante aclaramiento de creatinina e isótopos (57).

Esta ecuación fue el resultado de un análisis retrospectivo del estudio "Modification of Diet in Renal Disease". El objetivo fue encontrar una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula de CG y que fuera una estimación del FG y no del aclaramiento de creatinina (57).

Se desarrolló a partir de una población de 1070 individuos adultos con ERC. Se usó como medida del FG el aclaramiento con  $^{125}\text{I}$ -Iotalamato que presentó un valor medio de  $40 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ . Como en el estudio MDRD se utilizaron individuos que presentaban ERC, se ha cuestionado mucho la aplicación en individuos con función renal normal.

Las ecuaciones del estudio MDRD normalizan el FG a una superficie corporal de  $1,73 \text{ m}^2$ , por lo que no se necesita el peso magro y es sencilla de automatizar para que la calcule el SIL del laboratorio, ya que todos los datos necesarios suelen estar recogidos en los demográficos del paciente.

Uno de los problemas para el uso de estas fórmulas, es la fiabilidad de la determinación de creatinina. No obstante, desde el punto de vista práctico, lo que importa es si el método es trazable frente al método definitivo (IDMS) o no, y en función de esta trazabilidad se han definido dos fórmulas diferentes, la MDRD-4 (para métodos no trazables) y la MDRD-4 IDMS (para métodos trazables) (58).

### **CKD-EPI**

El CKD-EPI (**Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration**) publicó una nueva ecuación denominada CKD-EPI. Esta se desarrolla a partir de una población de 8.254 participantes en 10 estudios clínicos que incluyen a pacientes con diferentes características clínicas, con y sin enfermedad renal y con amplio rango de valores de FG (a diferencia de MDRD). La ecuación incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza y va a presentar diferentes versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de creatinina (18).

Según diferentes estudios la ecuación CKD-EPI mejora los resultados obtenidos con MDRD, en especial a valores de FG  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, donde la ecuación MDRD infraestima los valores del FG clasificándolos con ERC, ocasionando que un número elevado de pacientes sean considerados candidatos a remisión al nefrólogo con las importantes repercusiones clínicas y en salud pública que ello conlleva.

### **Ecuaciones Berlin Initiative Study 1 y 2**

La ERC es uno de los grandes y crecientes problemas de salud pública, que el envejecimiento de la población tendrá que hacer frente. Este aumento en la ERC no solo puede estar relacionado con la edad, también puede estar atribuido a las crecientes incidencias de enfermedades asociadas o precursoras de la enfermedad renal, incluida la diabetes Mellitus, hipertensión y otras ECV. La evaluación clínica de la función renal para definir la etapa de la ERC es esencial pero difícil de estimar en la vejez, dado que ninguna de las ecuaciones

explicadas anteriormente están validadas para estimar la FG en AM, pues los estudios incluyeron muy poca población de este grupo de edad.

Por lo tanto, Elke S. Schaeffner y colaboradores, explicaron la metodología empleada en el estudio de la Iniciativa de Berlín (BIS), este fue realizado en personas mayores de 70 años, con un enfoque combinado longitudinal y transversal de un estudio basado en la población que comenzó en enero de 2010. Los objetivos del estudio fueron identificar los casos prevalentes e incidentes de ERC, así como las comorbilidades y las enfermedades asociadas y factores de riesgo para la progresión de la enfermedad en este grupo de edad específico. Para evaluar la prevalencia, se utilizaron datos de 2,000 sujetos, y se siguió en el transcurso de 2 años. En un diseño transversal, se sacó una submuestra de 610 sujetos que se definió en función de los valores preliminares de FGe (59).

La función renal se determinó midiendo la depuración plasmática de un marcador de filtración exógeno (Iohexol) y se desarrolló y validó una nueva ecuación de FGe utilizando el aclaramiento de Iohexol como estándar de oro para estimar la FG de manera exacta y precisa. La estimación de la TFG medida a partir de los niveles estandarizados de creatinina y cistatina C, sexo y edad en la muestra de aprendizaje; y comparación de las ecuaciones BIS (BIS1: basadas en creatinina; BIS2: basadas en creatinina y cistatina C). (59).

Para la construcción de estas fórmulas se consideraron variables como la edad, el sexo, la creatinina sérica y la cistatina C. La raza no fue considerada al ser una población de raza blanca (19).

La ecuación final BIS2 para estimar el FG incluyó la edad, el sexo, la creatinina sérica y la cistatina C; es la siguiente:  $BIS2 = 767 \times \text{cistatina C}^{-0,61} \times \text{creatinina}^{-0,40} \times \text{edad}^{-0,57} \times 0,87$  (si mujer).

Para facilitar su aplicabilidad en la práctica clínica, ya que muchos centros no tienen disponibilidad de obtener la cistatina C, se desarrolló la ecuación BIS1, para cuyo cálculo se

necesita la creatinina sérica además de la edad y el sexo:  $BIS1 = 3736 \times \text{creatinina}^{-0,87} \times \text{edad}^{-0,95} \times 0,82$  (si mujer).

Para evitar tener que recurrir a calculadoras manuales o informáticas, se han diseñado nomogramas con la ecuación BIS1, tanto para varones como para mujeres, que permiten simplificar su cálculo disponiendo de la creatinina sérica y la edad del paciente (60).

En este estudio (BIS) se encontró que la nueva ecuación de BIS2 produjo el sesgo más pequeño seguido por las ecuaciones de BIS1 y Cockcroft-Gault basadas en creatinina. Todas las demás ecuaciones sobrestimaron considerablemente la TFG. Las ecuaciones de BIS confirmaron una alta prevalencia de personas mayores de 70 años con un FG inferior. Por lo tanto, la ecuación de BIS2 se debe utilizar para estimar la TFG en personas de 70 años o más con función renal normal o leve a moderadamente reducida. Si la cistatina C no está disponible, la ecuación BIS1 es una alternativa aceptable.

Ecuaciones basadas en cistatina C tienen ventajas en el paciente AM al no depender de la masa muscular ni de la ingesta proteica, sin embargo hay que tener en cuenta su relación con la inflamación, arterioesclerosis y patología cardíaca, todas ellas de alta prevalencia en este grupo etario (61).

También es importante tener presente que para el ajuste de fármacos excretados por vía renal, la mayoría fueron desarrollados utilizando la ecuación Cockcroft-Gault, al ser la más antigua y la que durante más años se ha utilizado, motivo por el que debe emplearse como parámetro para el ajuste farmacológico. Si bien es cierto, lo ideal es individualizar según la fórmula empleada por el fabricante del fármaco durante su desarrollo (26).

### **3.4 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR**

La ECV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC. Este elevado riesgo se debe identificar en etapas iniciales de ERC, antes que progrese a estadio terminal. La reducción de la TFGe es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad

cardiovascular y mortalidad por cualquier causa (9). Es conocido que los pacientes con una ERC grado 5 tienen una elevada probabilidad de muerte prematura, principalmente debida a complicaciones cardiovasculares.

El aumento de la mortalidad cardiovascular se expresa tempranamente en el curso de la ERC (p. ej., en el contexto de la microalbuminuria en pacientes con diabetes (62) y con mayor rapidez cuando la TFG empieza a disminuir en el grado 3 de ERC (9). Además, la tasa de mortalidad asociada a la ERC es sustancial, por lo que la reducción de la TFGe es un marcador efectivo de ECV prematura, no muy diferente al asociado al diagnóstico de diabetes mellitus.

Los pacientes con TFGe entre 15 y 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> tienen mayor probabilidad de morir comparado con los pacientes con TFGe < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, reflejando la carga de la enfermedad cardiovascular en esta población (63). Por este motivo la estrategia más eficaz para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la ERC, es direccionar las medidas terapéuticas y preventivas a los pacientes con una ERC inicial, antes que progrese a etapas más avanzadas.

En relación a la prevalencia de las complicaciones cardiovasculares en ERC se tiene que la interpretación de los estudios epidemiológicos es problemática, debido a la dificultad en definir la causa de muerte, la menor especificidad de los síntomas (Ej. angina) y la distinta patogenia de la muerte súbita entre otros factores. Se estima que la mortalidad por ECV es dos veces superior en sujetos con ERC grado 3 y tres veces superior en grado 4, en comparación con la población con función renal normal (9).

Una amplia variedad de complicaciones cardiovasculares específicas se asocia con deterioro de la función renal. El riesgo de insuficiencia cardíaca es el doble cuando la TFGe es < de 60 ml/min, así de igual forma aumentan el riesgo de enfermedad coronaria, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. Este riesgo elevado es independiente de la edad, la etnia y el sexo de los sujetos. Inicialmente se pensaba que este riesgo cardiovascular aumentado se debía a que la ERC era causada principalmente por

hipertensión arterial y diabetes mellitus. Sin embargo, los meta-análisis demostraron que la TFGe reducida y la albuminuria son factores de riesgo independientes de la hipertensión y la diabetes (32).

Con respecto a la carga de la ECV, se tiene que los estudios epidemiológicos llevados a cabo en Taiwán y Canadá documentaron una menor expectativa de vida en los pacientes con ERC (32,64). Por ejemplo, una persona de 30 años, con una ERC grado 3 o 4, tiene una menor expectativa de vida entre 17 a 25 años, comparado con una persona con función renal normal. De la misma forma, una persona de 30 años con albuminuria entre 30-300 mg/día o > 300 mg/día tiene una menor expectativa de vida entre 10 a 18 años, comparado con una persona sin albuminuria. La principal causa de muerte es cardiovascular y esta proporción aumenta al disminuir la TFGe. Los estudios referenciados evidencian que entre el 60 a 70% de las muertes son por causa cardiovascular en sujetos con una TFGe reducida, comparado al 22-28% cuando la función renal es normal. Es de destacar que pacientes con ERC grado 3, el riesgo de muerte cardiovascular es mayor al de progresar a la insuficiencia renal terminal. Solo cuando la TFG es < 30 ml/min (grado 4) estos riesgos se igualan. Estos datos indican que la verdadera carga de enfermedad en pacientes con ERC está relacionada con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y no con el riesgo de llegar a la insuficiencia renal que requiera de una terapia de reemplazo renal.

Los tipos de ECV en esta población tienen una variedad de expresiones clínicas, como la arterioesclerosis, la miocardiopatía y las valvulopatías, entre otras. Las manifestaciones clínicas en estos pacientes son por lo general una interacción de estas distintas condiciones cardiovasculares (65). Se pueden dividir estas patologías en dos: el compromiso arterial y el compromiso cardíaco. El compromiso arterial se caracteriza por aumento del grosor de la pared arterial, rigidez arterial, disfunción endotelial y calcificación arterial. Las alteraciones cardíacas son las siguientes: alteraciones estructurales cardíacas (cambios en la geometría del ventrículo izquierdo), alteraciones ultraestructurales, cambios en la función del ventrículo izquierdo, enfermedad valvular y defectos en la conducción.

En sujetos con ERC los factores de riesgo cardiovascular se suelen clasificar en «tradicionales» y «no tradicionales», ver tabla 3 (31).

**Tabla 3.** Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en enfermedad renal crónica

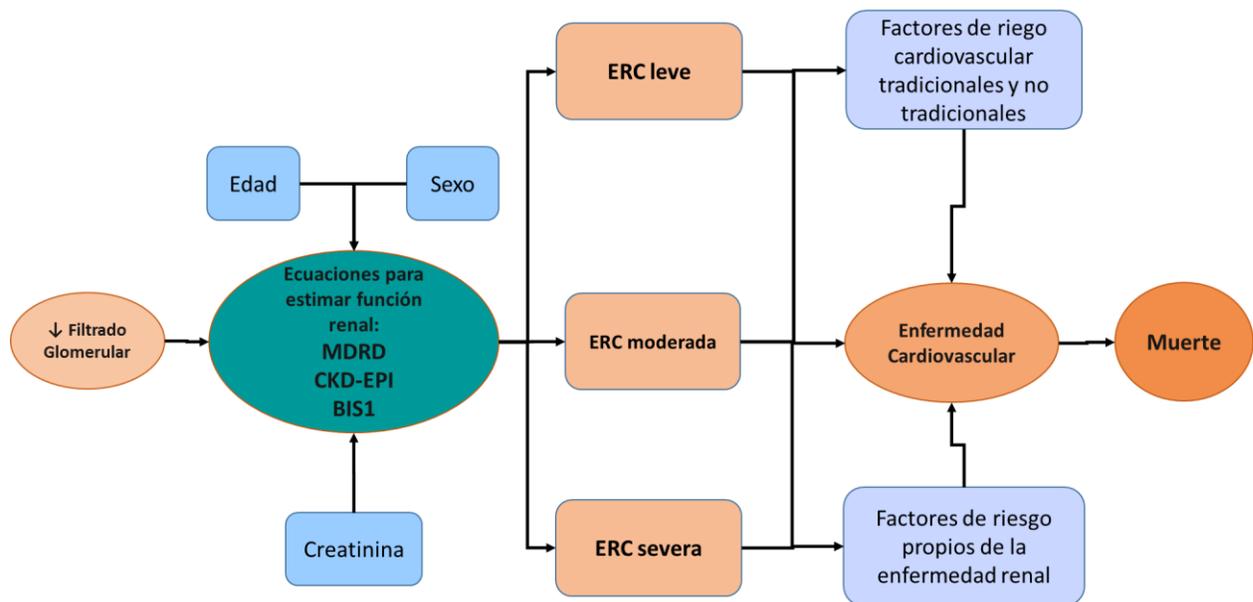
<b>Tradicionales</b>	<b>No tradicionales</b>
Edad avanzada Sexo masculino Hipertensión cLDL elevado cHDL disminuido Diabetes Tabaquismo Sedentarismo Menopausia Historia familiar de enfermedad cardiovascular Hipertrofia ventricular izquierda	Albuminuria Homocisteína Isoformas de lipoproteína (a) y apolipoproteína (a) Anemia Metabolismo Ca/P anormal Sobrecarga de líquido extracelular Desequilibrio electrolítico Estrés oxidativo Inflamación Desnutrición Factores trombogénicos Alteraciones del sueño Alteraciones del balance NO/endotelina
cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.	

**Fuente:** adaptado de (31).

Los factores de riesgo tradicionales son los derivados del Framingham Heart Study, y se utilizan para estimar el riesgo de desarrollar una cardiopatía isquémica sintomática. Los factores de riesgo tradicionales son los principales causantes de la mortalidad por ECV en pacientes ancianos con ERC grado 2 o 3. En pacientes con ERC grado 4 se adicionan factores de riesgo cardiovasculares específicos y relacionados a la uremia.

A su vez los factores de riesgo tradicionales pueden causar y/o acelerar la progresión de la ERC. La relación de estos factores causa múltiples interacciones entre la ERC y la ECV, así como con los factores de protección cardiovascular. La figura 2 muestra el modelo teórico explicativo de las interacciones entre la ERC, la ECV y muerte. Se muestra como la TFG se

puede estimar mediante el empleo de ecuaciones que utilizan tres variables: edad, sexo y creatinina. Con el valor de la TFGe se categoriza el grado de función renal en leve, moderado y severa. Dentro de la progresión de la enfermedad renal y su asociación con la ECV y la muerte se encuentran factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y no tradicionales mencionados en la tabla 3, como también factores de riesgo propios de la enfermedad renal.



**Figura 2.** Interacciones entre la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular. Adaptado de (65).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar el rendimiento de las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) en la estimación de la ERC y su relación con mortalidad cardiovascular, posterior al alta en una unidad geriátrica de agudos, del Municipio de Cali, de octubre del 2011 a marzo del 2018.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

4.2.1. Caracterizar la población hospitalizada en la UGA de la Clínica Rafael Uribe Uribe en el Municipio de Cali, Colombia, entre octubre del 2011 y julio del 2015.

4.2.2. Evaluar la concordancia entre las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) para estimar la ERC, en la población objeto de estudio.

4.2.3. Evaluar la asociación entre función renal y mortalidad cardiovascular con corte a marzo 30 del año 2018, en la población objeto de estudio.

4.2.4. Describir el comportamiento de la mortalidad cardiovascular según las ecuaciones MDRD-IDMS, CKD-EPI y BIS1, en la población objeto de estudio.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO: Cohorte Retrospectiva

Se eligió este diseño porque se quería aprovechar una fuente de datos secundarios para determinar el rendimiento de las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) en la estimación de la ERC y su relación con la mortalidad observada en el estudio y muerte por causa cardiovascular en un grupo de AM post hospitalizados. La direccionalidad del estudio fue retrospectivo porque se inició cuando ya había ocurrido el efecto (muerte) (66).

La principal ventaja metodológica de este diseño de cohorte es que pudimos postular la hipótesis de que si la persona fallece por enfermedad cardiovascular, este se considera como un marcador sustituto de que la muerte está asociada a ERC, dado que se encuentran en la misma ruta fisiopatológica (67). La extrapolación de los resultados puede estar limitada por el hecho de que los participantes son diferentes en algunos aspectos de la población general, por lo tanto, estos resultados son aplicables solo a población adulta mayor frágil.

Otro tipo de diseño que se hubiese podido emplear es el de casos y controles, partiendo con la definición de caso (mortalidad cardiovascular) y como grupo control (no caso de mortalidad); la exposición se obtendría con base en las ecuaciones para estimar la FG.

Se eligió el tipo de estudio que permitiera evaluar el rendimiento de las ecuaciones para estimar FG y su relación con mortalidad lo cual no se puede lograr con un estudio de casos y controles.

La variable exposición (ERC) se definió en el estudio como un TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> obtenida con base en las tres ecuaciones, estableciendo categorías dicotómicas (presencia o no de ERC) (47) y categóricas del grado de ERC, de la siguiente manera:

- ERC Leve: > 60 ml/1,73 m<sup>2</sup>
- ERC Moderada: 30 -59 ml/1,73 m<sup>2</sup>
- ERC Severa: <30 ml/1,73 m<sup>2</sup>

Se incluyeron en los análisis variables de edad y género, las cuales han de tenerse siempre en cuenta porque pueden producir confusión.

Un reto que se tuvo que enfrentar en la investigación es el de evaluar la consistencia de las ecuaciones, por lo cual, fue necesario analizar la concordancia de los valores obtenidos entre ellas.

Valga mencionar, que esta base de datos se desarrolló en la institución con fines investigativos.

Se incluyó la totalidad de los pacientes hospitalizados y registrados entre octubre de 2011 y julio de 2015, los cuales correspondieron a 2.050 pacientes. Teniendo como variable de exposición la presencia de ERC, como característica común ser AM frágiles post hospitalizados del programa “Siéntete como en Casa” y como variable desenlace muertos o vivos. Fueron excluidos los pacientes que tenían datos faltantes y que fallecieron durante la estancia hospitalaria, quedando 1.881 pacientes. La base de datos del programa está a cargo del director de este trabajo de investigación, médico geriatra y docente de La Universidad del Valle y de La Universidad Libre, quien tiene la custodia de la base de datos, ver anexo 1. Además, se obtuvo la autorización del director del Centro de investigaciones de la Universidad Libre para el uso de la base de datos para fines de la presente investigación, ver anexo 2.

Las limitaciones de este estudio son inherentes a los sesgos de selección, información y clasificación. Las pérdidas presentadas en el seguimiento son, justamente, la principal causa de sesgo de selección. Sin embargo, las pérdidas en el seguimiento fueron mínimas, 169 (8,24%) de 2050 pacientes, se eliminaron 118 pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria, estos no tenían ERC y fallecieron por causas diferentes a la cardiovascular.

Además se eliminaron 51 registros por no tener el valor de la creatinina, evitando sesgo de selección al estudio, se controlaron los sesgos de información y de mala clasificación dado que la información fue recolectada por los profesionales expertos del área clínica para fines investigativos desde el inicio de la recolección de la información, además las muestras biológicas fueron recolectadas y examinadas por personal experto de bacteriología y los

equipos contaban con los respectivos certificados de control de calidad externo y calibración de los equipos.

El estado vital para todos los participantes se determinó hasta el 30 de marzo de 2018 mediante la información del certificado de defunción, suministrado por el área de estadísticas vitales de La Secretaría de Salud Departamental del Valle del Cauca.

En la base de datos de mortalidad suministrada se encuentran todas las muertes de personas con residencia Valle, independientemente del departamento de fallecimiento. Las muertes se atribuyeron a causas de ECV cuando en el certificado de defunción los códigos CIE-10 se encontraban entre I10 hasta I99.

## **5.2 ÁREA DE ESTUDIO**

La presente investigación se realizó en la Clínica Universitaria Rafael Uribe Uribe (CURUU) en área de la Unidad Geriátrica de Agudos (UGA), programa “Siéntete como en Casa”. Este programa abrió sus servicios en octubre del 2011, contaba con 20 camas en el área de hospitalización. El programa estaba fundamentado en la valoración geriátrica integral y operaba mediante un equipo interdisciplinario. Estaba coordinado por médico geriatra y contaba con otros profesionales como Enfermera, Fisioterapeuta, Terapeuta Ocupacional, Fonoaudióloga, Terapeuta Respiratoria y Nutricionista. La población atendida pertenecía al régimen contributivo de La Nueva EPS y Comfenalco de la Ciudad de Cali.

El área de estudio estuvo conformado por cada uno de Los pacientes que ingresaban al servicio de urgencias de la CURUU y que tenían criterio de hospitalización en la UGA porque tenían una edad 60 o más años y estaba cursando con una ECV en etapas subagudas y/o presentaban una condición funcional previa de dependencia severa o total y/o presentaba readmisiones frecuentes (dos o más al mes) y/o tenían una condición mental previa (delirium al ingreso o demencia de base) reagudizada y/o tenía presencia de múltiples síndromes geriátricos (fragilidad, úlceras por presión, caídas) y/o tenían una insuficiente red de apoyo social y/o tenían alguna enfermedad médica aguda.

### **5.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población del estudio corresponde a una fuente de datos secundaria con la información de todos los pacientes residentes del Municipio de Cali que fueron hospitalizados por enfermedad médica aguda o crónica reagudizada en la Clínica Universitaria Rafael Uribe Uribe (CURUU) en área de la Unidad Geriátrica de Agudos (UGA), programa “Siéntete como en Casa” durante el periodo octubre de 2011- julio de 2015, como fecha de cierre de la cohorte. Se hizo seguimiento hasta marzo 30 del 2018 para evaluar los pacientes que fallecieron durante ese periodo.

Se incluyeron en el estudio los registros de todos los pacientes que egresaron de la UGA durante el periodo de estudio y se excluyeron todos los registros que tuviesen información incompleta, valores de omisión y aquellos registros con información fuera del periodo de estudio.

#### **5.3.1 MUESTRA**

En la práctica no es aplicable estimar tamaños de muestra cuando se tiene en el estudio una fuente de datos secundaria, porque con los programas de computador actuales vale la pena utilizar toda la información disponible, evitando un posible sesgo de selección; no obstante, es importante realizar previamente un análisis exploratorio de la información para detectar posibles errores de información, valores de omisión y valores extremos (outliers) para fortalecer la validez interna del estudio.

Con fines académicos se estimó el tamaño de muestra utilizando la rutina del programa para análisis epidemiológicos de datos tabulados EPIDAT, versión 3.1 (Fuente: Organización Panamericana de la Salud) con base en las condiciones siguientes:

- Nivel de Confianza: 95%
- Poder: 80%
- Coeficiente Kappa esperado: 0,6
- Precisión: 0,035

Precisión	Tamaño de muestra
0,030	2274
0,035	1671

El tamaño de muestra estimado fue de 1671 más un 10% en caso de pérdida de información y criterios de exclusión, para un total estimado de 1.838 registros de pacientes. La base obtenida para análisis de información después del análisis exploratorio fue de 1.881.

## 5.4 VARIABLES

Variable dependiente

**Tabla 4.** Definición operacional de la variable resultado

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
<b>Mortalidad</b>	<b>Condición final fallecido registrado en la BD del RUAFA (Registro Único de Afiliados)</b>	<b>Categorica nominal</b>	<b>Si/No</b>	<b>Registro de defunción de la oficina de estadísticas vitales de la Secretaria de Salud Departamental del Valle del Cauca</b>

## Variables independientes

**Tabla 5.** Definición operacional de variables independientes

<b>Variables sociodemográficas</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Método de recolección</b>
<b>Genero</b>	Características fenotípicas del paciente.	Categórica nominal	Femenino Masculino	Registro en la base de datos
<b>Edad</b>	Años cronológicos de vida contados desde el nacimiento hasta el momento de inclusión en el estudio.	Cuantitativa continua	Número de años	Registro en la base de datos

<b>Variables Biológicas</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Método de recolección</b>
<b>Creatinina</b>	Valor de creatinina tomada de muestra de sangre venosa periférica en ayunas mediante método de medida enzimático (creatininasa) realizado en el laboratorio de la institución y registrado en la base de datos.	Cuantitativa continua	Mg/dl	<b>Registro en la base de datos</b>
<b>Tasa Estimada de Filtración Glomerular (TFGe)</b>	Función renal estimada empleando las siguientes fórmulas: MDRD-IDMS CKD-EPI y BIS1 para todos participantes del estudio.	Cuantitativa Categórica	Leve Modera Severa	Registro en la base de datos

<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>VALORES POSIBLES</b>	<b>MÉTODO DE RECOLECCIÓN</b>
<b>Causa directa de muerte por enfermedad cardiovascular</b>	Causa directa de muerte consignada en los certificados de defunción ya sea por: hipertensión arterial (presión alta); cardiopatía coronaria (infarto de miocardio); enfermedad cerebrovascular (apoplejía); enfermedad vascular periférica; insuficiencia cardíaca; cardiopatía reumática; cardiopatía congénita; miocardiopatías.	Catagórica nominal	Códigos CIE-10 entre I10 hasta I99.	Registro en la base de datos
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>	TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> evaluado mediante las ecuaciones MDRD-IDMS CKD-EPI y BIS1.	Catagórica ordinal	Leve Moderada Severa	Registro en la base de datos

Las variables consideradas en esta investigación apuntaron a determinar la mejor ecuación de FG que predice las muertes por ECV en personas AM atendidas en la UGA. Las variables recolectadas fueron edad, sexo, creatinina, fecha de ingreso, fecha de egreso hospitalario, fecha de defunción, causas básica y directa de muerte. Se verificó coherencia de las variables y completitud de base de datos, además se realizó el cálculo de la FG con cada una de las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) para cada paciente. Se solicitó los datos de defunción a la oficina de estadísticas vitales de la Secretaría de Salud Departamental y se cruzó con la base de datos del estudio, para identificar los pacientes fallecidos y las causas directas se agruparon en causa cardiovascular y causas no cardiovasculares, se construyó la variable tiempo de estudio, el cual fue medido desde la fecha de egreso y la muerte y para los vivos fecha de cierre de la cohorte menos fecha de egreso. Las variables de los resultados de tasa de TFGe medidas con las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) fueron agrupadas en tres categorías; leve: > 60 ml/min/1,73 m, Moderada 59-30 y Severa <30. Las tablas de operacionalización de variables aparecen en las tablas 4 y 5.

## 5.5 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Es un estudio que se realizó mediante el análisis de registros secundarios de la base de datos del servicio de hospitalización geriátrica, programa “Siéntete como en Casa” de la CURUU, y los registros de mortalidad de los pacientes fueron aportados por la oficina de estadísticas vitales de la secretaria de salud departamental del Valle del Cauca.

La recolección de la información hacia parte del proceso asistencial que realizaba el equipo interdisciplinario de geriatría, quienes evaluaban e intervenían al paciente, filia y cuidadores fundamentados en el modelo biopsicosocial durante su estancia hospitalaria. Desde la creación del programa de hospitalización geriátrica existe una base de datos donde cada uno de los profesionales ingresa mensualmente la información de los registros asistenciales de los pacientes atendidos.

Cada profesional realizaba aplicación de escalas de valoración geriátrica según su área de intervención: El médico geriatra recolectaba la información relacionada con la esfera biológica (causa de hospitalización, comorbilidad, muerte, medicamentos), y trabajadora social información relacionada con la esfera social (variables sociodemográficas).

Esta base de datos incluye variables demográficas, sociales, diagnóstico de ingreso, valoración geriátrica integral e información clínica.

El ensamblaje de la cohorte se realizó entre los años octubre de 2011 a julio de 2015 y el seguimiento para la información de mortalidad hasta el 30 de marzo de 2018. Esta última información fue obtenida mediante el registro de defunción de la oficina de estadísticas vitales de la secretaria de salud departamental del Valle del Cauca.

La creatinina plasmática se determinó a través del método de medida enzimático (creatininasa) realizado en el laboratorio de la institución, el cual presenta una especificidad analítica superior al de Jaffé, por ser menos sensibles a las interferencias por

pseudocromógenos (58). La medición de la creatinina se realizó una vez el paciente se encontraba en condiciones clínicas estables.

Para el cálculo de la función renal estimada en todos los participantes se empleó las siguientes fórmulas: MDRD-IDMS, CKD-EPI y BIS1.

Se realizó un control de calidad del 100% de los 2.050 registros incluidos en la base de datos. Esta actividad incluyó un análisis descriptivo de cada variable, para depuración de los datos, identificación de valores perdidos, valores de omisión y casillas en blanco como estrategias para aceptar o rechazar registros que presentaron problemas como errores o datos faltantes. También para determinar cuáles registros cumplían con las definiciones operacionales previamente establecidas. Después de la limpieza de la información quedaron 1.881 registros para el análisis.

Valga mencionar que las pérdidas en el seguimiento fueron de 8,2% (169) de un total de 2050 registros iniciales; se eliminaron 118 registros de pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria por causas diferentes a la cardiovascular. Se eliminaron 51 registros por no tener el valor de la creatinina, evitando un sesgo de selección en el estudio. Dado que la información fue recolectada por los profesionales expertos del área clínica para fines investigativos desde el inicio de la recolección de datos, las muestras biológicas fueron recolectadas y examinadas por personal experto de bacteriología y los equipos contaban con los respectivos certificados de control de calidad externo y calibración de los equipos, se puede concluir que se controlaron los sesgos de información y de mala clasificación, fortaleciendo la validez interna del estudio.

Para el procesamiento de los datos, estos fueron exportados a una base de datos MS Excel 97-2003 y analizados con el paquete estadístico IBM SPSS versión 20.

## 5.6 PLAN DE ANÁLISIS

Inicialmente se realizó un análisis exploratorio con el propósito de familiarizarse con la información, depurar la base de datos y evaluar la posibilidad de recodificar algunas de las variables, como edad, valores de las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) y mortalidad.

En el análisis univariado, las variables en escala nominal se describieron con base en distribuciones porcentuales. Las variables en escala ordinal se analizaron con base en la mediana y el rango intercuartil. Las variables en escala numérica se analizaron con base en distribuciones de frecuencia, medidas de tendencia central y variabilidad: media aritmética, mediana, rango intercuartil, rango de datos y desviación estándar. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar el criterio de normalidad de las variables numéricas. A las incidencias obtenidas se le calculó sus intervalos de confianza del 95%. La estimación de la FG se realizó con base en las ecuaciones siguientes:

**Tabla 6.** Ecuaciones para estimar la tasa de filtrado glomerular

• <b>BIS1:</b>
BIS1: $3736 \times \text{creatinina}^{-0,87} \times \text{edad}^{-0,95} \times 0,82$ (si mujer)
• <b>MDRD-4 IDMS:</b>
$FG = 175 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
• <b>CKD-Epi</b> (Tasa de filtración glomerular estimada para etnia blanca y otras)
<b>Etnia blanca</b>
Mujeres
Creatinina < 0,7 mg/dl FGe = $144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Creatinina > 0,7 mg/dl FGe = $144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Varones
Creatinina > 0,9 mg/dl FGe = $141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
<b>Etnia negra</b>
Mujeres
Creatinina < 0,7 mg/dl FGe = $166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Creatinina > 0,7 mg/dl FGe = $166 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Varones
Creatinina < 0,9 mg/dl FGe = $163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Creatinina > 0,9 mg/dl FGe = $163 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
La edad se expresa en años. CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; creatinina: concentración sérica de creatinina en mg/dl; FGe: filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ); IDMS: espectrometría de masas-dilución isotópica; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

Para analizar la asociación estadística entre variables categóricas dicotómicas se utilizaron las pruebas de significación estadística paramétricas y no paramétricas de acuerdo con el cumplimiento o no de los supuestos estadísticos para su aplicación: Chi-cuadrado y prueba de probabilidad exacta de Fisher dependiendo del cumplimiento de los requisitos para su aplicación. El análisis estadístico bivariado para variables numéricas se hizo con base en la prueba t de Student según el cumplimiento de los supuestos estadísticos para su aplicación.

Para obtener el punto de corte de FGse utilizó un análisis de varianza de medidas repetidas considerando la media combinada obtenida de las tres ecuaciones

Para evaluar la consistencia de los resultados obtenidos con las tres ecuaciones, se realizó un análisis de concordancia entre pares de ecuaciones. La evaluación de la asociación entre función renal y mortalidad cardiovascular, se realizó con base en análisis de sensibilidad, especificidad y curva ROC.

La descripción del comportamiento de la mortalidad cardiovascular según las ecuaciones MDRD-IDMS, CKD-EPI y BIS1, se realizó con base en el análisis de supervivencia. Como prueba de significación estadística se utilizó Log Rank Test (Mantel- Cox)

Se estableció un nivel de significación estadística a priori de  $\alpha = 0.05$ .

En la tabla 7 se muestran el resumen de los análisis que se planean para el desarrollo de cada uno de los objetivos de la investigación.

**Tabla 7.** Resumen de los análisis principales planeados

<b>Objetivo</b>	<b>Variables de interés</b>	<b>Covariables/ confusores: modelos</b>	<b>Método</b>	<b>Desenlace</b>
Caracterizar la población hospitalizada en la UGA de la Clínica Rafael Uribe Uribe en el Municipio de Cali	Edad Sexo	Ninguno	Edad (promedio) Genero (%)	Distribución de Frecuencias de la población estudiada, por edad, sexo, tiempo de estancia

				hospitalaria y condición clínica y funcional.
Evaluar la concordancia entre las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) para estimar la ERC, en la población objeto de estudio.	MDRD-IDMS- categórica (<60 vs $\geq 60$ ml/min) CKD-EPI- categórica (<60 vs $\geq 60$ ml/min) BIS1- categórica (<60 vs $\geq 60$ ml/min)	Ninguno	Índice de Kappa	Concordancia entre las ecuaciones: 1. Pobre o débil para valores menores a 0,40, 2. Moderada, para valores de entre 0,41 y 0,60, 3. Buena, entre 0,61 y 0,80, y 4. Muy buena para valores superiores hasta 1
Evaluar la asociación entre función renal y mortalidad cardiovascular con corte a marzo 30 del año 2018	MDRD-IDMS- modelo 1=categórica (<60 vs $\geq 60$ ml/min) y modelo 2= cuantitativa CKD-EPI- modelo 1=categórica (<60 vs $\geq 60$ ml/min) y modelo 2=cuantitativa BIS1- modelo 1=categórica (<60 vs $\geq 60$ ml/min) y modelo 2=cuantitativa		Curvas ROC (y=sensibilidad x=1- especificidad), área bajo la curva)	Mortalidad (si=1, no=0) general
Describir el comportamiento de la mortalidad cardiovascular según las ecuaciones MDRD-IDMS, CKD-EPI y BIS1	MDRD-IDMS- cuantitativa nominal CKD-EPI- cuantitativa nominal BIS1- cuantitativa nominal		Curvas de Kaplan Meier; log-Rank test	Sobrevida en años

## 6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de la investigación, se tuvo en cuenta las consideraciones éticas de la Declaración de Helsinki, las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS, y la Resolución N° 008430 del Ministerio de Salud de Colombia, con las cuales se garantizó:

- El cumplimiento de los principios de beneficencia y no maleficencia, autonomía y justicia.
- La confidencialidad de la información suministrada por los participantes, y la toma de las medidas tendientes a cumplir con este aspecto en las diferentes etapas de la investigación.

El estudio se desarrolló, con pacientes admitidos en el Servicio de Hospitalización geriátrica programa “Siéntete como en Casa” de la CURUU entre octubre de 2011 a junio de 2015.

Este estudio, se considera como una investigación sin riesgo de acuerdo con la Resolución N° 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, donde se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (Constitución 1991, Ley 23 1981), dado que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas. Es un estudio de análisis secundario de bases de datos. El estudio contó con aprobación del proyecto del comité institucional de ética humana de la universidad del Valle (anexo 3) y además se contó con la autorización del director del Centro de Investigaciones de la Universidad Libre para el uso de la base de datos para esta investigación.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN HOSPITALIZADA EN LA UGA DE LA CLÍNICA RAFAEL URIBE URIBE EN EL MUNICIPIO DE CALI, COLOMBIA, ENTRE OCTUBRE DEL 2011 Y JULIO DEL 2015.

**Tabla 8.** Características demográficas de la población estudiada

Características	ERC		Valor_P
	SI	NO	
EDAD – MDRD (años) n	861	1020	
<b>Media ± D. estándar</b>	82,9 ± 7,1	81,5 ± 7,2	<b>0,000(*)</b>
EDAD – KEPI (años) n	891	990	
<b>Media ± D. estándar</b>	83,2 ± 7,2	81,3 ± 7,2	<b>0,000(*)</b>
EDAD – BISII (años) n	1192	689	
<b>Media ± D. estándar</b>	83,4 ± 7,0	80,0 ± 7,1	<b>0,000(*)</b>
MDRD (n)	861	1020	
<b>Media ± D. estándar</b>	46,4 ± 19,8	103,4 ± 32,1	<b>0,000(*)</b>
CKEPI n	891	990	
<b>Media ± D. estándar</b>	44,6 ± 19,0	86,0 ± 9,2	<b>0,000(*)</b>
BISII n	1192	689	
<b>Media ± D. estándar</b>	40,0 ± 13,2	77,3 ± 16,7	<b>0,000(*)</b>
MDRD (n)	861	1020	0,571
<b>Prevalencia mujeres (%)</b>	51,3	52,6	
CKEPI (n)	891	990	0,278
<b>Prevalencia mujeres (%)</b>	50,7	53,2	
BISII (n)	1192	689	<b>0,040 (**)</b>
<b>Prevalencia mujeres (%)</b>	50,3	55,2	

Análisis de varianza de una vía – (\*) diferencias estadísticamente significantes

Chi- cuadrado (\*\*) - diferencias estadísticamente significantes

La edad de la población en el estudio fluctuó entre 60 y 105 años con una media de 82,2 ± 7,2 años. La prevalencia de mujeres en el estudio fue 52%.

El comportamiento por edad (años) según género fue similar con medias de 82,1 (hombres) y 82,2 (mujeres); Diferencias estadísticas no significantes ( $\text{valor}_p > 0,05$ ).

Se nota que la media de edad (años) es consistentemente más alta en los grupos de ERC (positiva) para las tres ecuaciones que los grupos con ERC (negativa):  $82,9 \pm 7,1$  versus  $81,5 \pm 7,2$  (MDRD),  $83,2 \pm 7,2$  versus  $81,3 \pm 7,2$  (KEPI) y  $83,4 \pm 7,0$  versus  $80,0 \pm 7,1$ , (BISI1). Las diferencias observadas fueron estadísticamente significantes ( $\text{valor}_p = 0,000$ ).

En índice medio de los valores obtenidos de las ecuaciones fluctuó entre  $53,6 \pm 23,2$  (BISI1),  $59,8 \pm 25,7$  (CKEPI) y  $67,3 \pm 37,1$  (MDRD).

Con respecto al género se observaron diferencias estadísticas significantes en la prevalencia de mujeres en la ecuación BISI1 ( $\text{valor}_p = 0,040$ )

**Tabla 9.** Enfermedad Renal crónica y Mortalidad Cardiovascular y por otras causas

Ecuación	ERC	
	SI	NO
MDRD- Mortalidad (%)	Incidencia (IC95%)	<b>Incidencia (IC95%)</b>
<b>Total Muertes</b>	59,5 (56,1 – 62,8)	<b>64,6 (61,6 – 67,6)</b>
<b>ECV</b>	15 (12,5 – 17,4)	<b>15,6 (13,3 – 17,9)</b>
<b>Otras causas</b>	44 (40,6 – 47,4)	<b>45,7 (42,6 – 48,8)</b>
CKEPI - Mortalidad (%)		
<b>Total Muertes</b>	59,9 (56,7 – 63,2)	<b>61,3 (58,2 – 64,4)</b>
<b>ECV</b>	14,8 (12,4 – 17,2)	<b>15,8 (13,4 – 18,1)</b>
<b>Otras causas</b>	44,7 (41,4 – 48,0)	<b>45,2 (42 – 48,3)</b>
BISI1 - Mortalidad (%)		
<b>Total Muertes</b>	<b>60,1 (57,2 – 62,9)</b>	<b>61,7(58,0 – 65,4)</b>
<b>ECV</b>	<b>15,9 (13,7 – 18,0)</b>	<b>14,4 (11,7 – 17,1)</b>
<b>Otras causas</b>	<b>43,7 (40,8– 46,6)</b>	<b>44,0 (43,2 – 50,8)</b>

\*(IC95%)

Se observó una tendencia lineal de la mortalidad por grupos de edad estadísticamente significativa (Valor\_P= 0,000), ver tabla 10

**Tabla 10.** Edad y mortalidad Cardiovascular

	Vivos	Muertos	Incidencia (%), IC (95%)*
<b>60 - 69</b>	38	33	46,5 (34,2 – 58,8)
<b>70 - 79</b>	293	285	49,3 (45,2 – 53,5)
<b>80 - 89</b>	352	603	63,1 (60,0 – 66,2)
<b>90 - 105</b>	57	220	79,4 (74,5 – 84,4)
<b>Total</b>	740	1141	60,2 (58,4 – 62,9)

\*Chi – cuadrado para tendencia lineal valor\_p = 0,000

## **7.2. CONCORDANCIA ENTRE LAS ECUACIONES (MDRD, CKD-EPI Y BIS1) PARA ESTIMAR LA ERC, EN LA POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO.**

En la presente investigación se realizó la evaluación de la concordancia entre las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) para estimar la ERC, en la población objeto de estudio. Con base en las puntuaciones obtenidas con las ecuaciones se establecieron categorías ordinales para clasificar a los pacientes con ERC leve (> 60), moderada (30 – 59) y severa (< 30).

Se empleó el estadístico Kappa para medir la magnitud de la concordancia entre los resultados de las ecuaciones, que indica la proporción del acuerdo observado que excede la proporción por azar.

La concordancia observada entre las ecuaciones MDRD y CKD-EPI fue de 98,6%, con un índice Kappa de 0,946, estadísticamente significativa (p = 0,000), ver tabla 11.

**Tabla 11.** Concordancia entre ecuaciones MDRD y CKD-EPI

		CKD-EPI			Total
		ERC severa	ERC media	ERC leve	
MDRD	ERC severa	267 (14,2%)	1	0	268
	ERC media	23	567 (30,1%)	3	593
	ERC leve	0	33	987 (52,5%)	1020
<b>Total</b>		290	601	990	1881

Concordancia observada = 96,8% Prueba Kappa = 0,946 valor\_p = 0,000

La concordancia observada entre las ecuaciones MDRD y BIS1 fue de 80,3%, con un índice Kappa de 0,685, estadísticamente significativa (p = 0,000), ver tabla 12.

**Tabla 12.** Concordancia entre ecuaciones MDRD y BIS1

		BIS1			Total
		ERC severa	ERC media	ERC leve	
MDRD	ERC severa	250 (13,3%)	18	0	268
	ERC media	20	572(30,4 %)	1	593
	ERC leve	1	331	688 (36,6%)	1020
<b>Total</b>		271	921	689	1881

Concordancia observada = 80,3% Prueba Kappa = 0,685 valor\_p = 0,000

La concordancia observada entre las ecuaciones CKD-EPI y BIS1 fue de 80,3%, con un índice Kappa de 0,717, estadísticamente significativa (p = 0,000), ver tabla 13.

**Tabla 13.** Concordancia entre ecuaciones CKD-EPI y BIS1

		BIS1			Total
		ERC severa	ERC media	ERC leve	
CKD-EPI	ERC severa	264 (14,0%)	26	0	290
	ERC media	6	594 (31,6)	1	601
	ERC leve	1	301	688 (36,6)	990
<b>Total</b>		271	921	689	1881

Concordancia observada = 82,2% Prueba Kappa = 0,717 valor\_p = 0,000

### 7.3. EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE FUNCIÓN RENAL Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR CON CORTE A SEPTIEMBRE DEL AÑO 2017, EN LA POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO.

El modelo lineal univariante mostró que las medias marginales tienden a decrecer según la ecuación utilizada: 67,3 (MRDRD), 59,8 (CKEPI) hasta 53,7 (BISI1). La media combinada fue de 60,2. El cual se consideró como punto de corte, ver tabla 14.

**Tabla 14.** Medias marginales estimadas de FG según ecuación utilizada

Ecuación	Media	Error estándar	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
<b>MDRD</b>	67,3	,676	65,95	68,60
<b>CKEPI</b>	59,8	,676	58,43	61,08
<b>BISI1</b>	53,7	,676	52,33	54,98
<b>Media combinada</b>	60,2	,039	59,46	60,99

Análisis de varianza de un factor para medidas repetidas – Valor\_p = 0,000

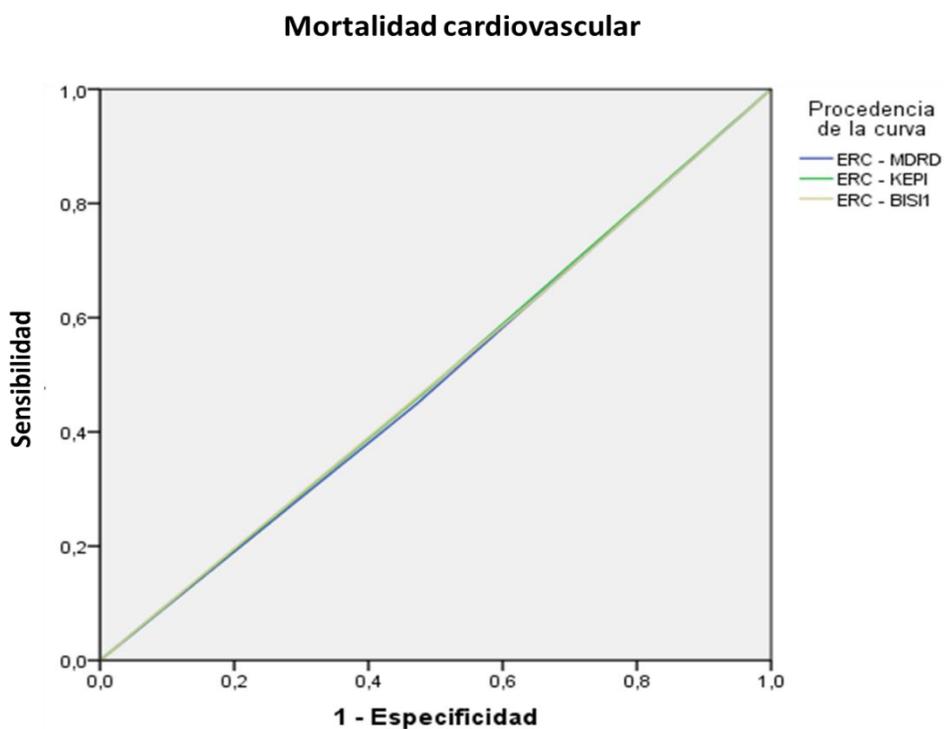
Se estableció el punto de corte de 60 cc/min a partir del cual se clasificaron los pacientes con presencia o no de ERC para clasificar los pacientes con muerte cardiovascular. Se encontró que el área bajo la curva para las tres ecuaciones fue cercana a 0.5, ver tabla 15 y figura 3.

**Tabla 15.** Mortalidad de acuerdo con el ROC

	ABC ROC (IC 95%)
<b>Punto de corte TFGe &lt;60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	
<b>BISI</b>	0.49 (0.46-0.52)
<b>CKEPI</b>	0.49 (0.46-0.52)
<b>MDRD</b>	0.48 (0.46-0.51)

TFGe= tasa de filtración glomerular estimada

ABC= área bajo la curva



**Figura 3.** Curvas ROC para predicción de muerte cardiovascular posterior al egreso hospitalario según las tres ecuaciones de tasa de FG

**Tabla 16.** Parámetros de sensibilidad especificidad y otros en relación a la mortalidad cardiovascular por cada formula y puntos de corte de TFGe <60 cc/min

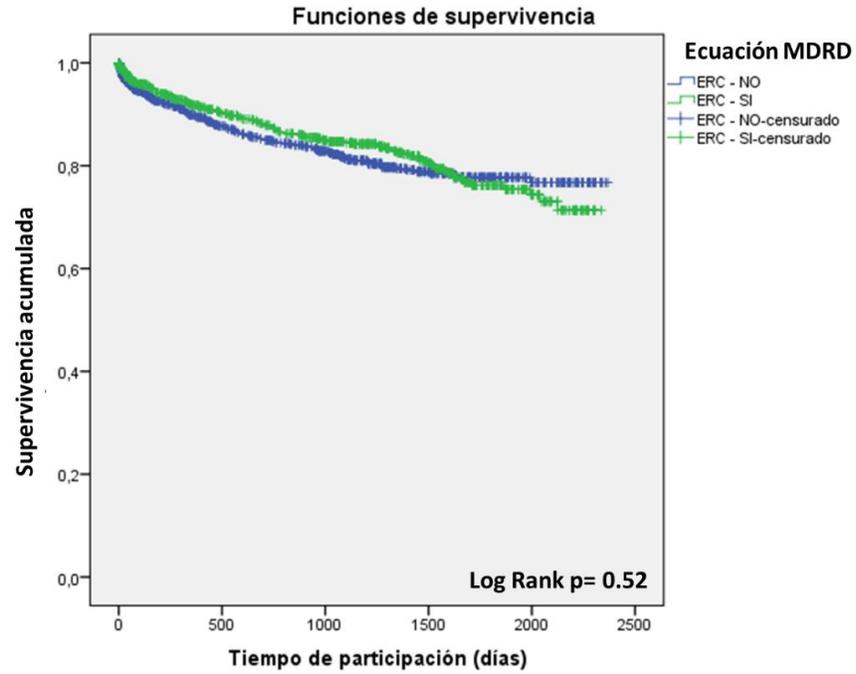
Formula TFGe	Punto de corte mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Pacientes alto riesgo (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+ verosimilitud (S/(1-E))	LR-verosimilitud (1-S/(E))
<b>BISI</b>	<60	1192(63)	62.8	35.7	60.1	38.3	0.98	1.04
<b>CKD-EPI</b>	<60	891 (47.4)	46.8	51.8	60	38.7	0.97	1.03
<b>MDRD</b>	<60	861 (45.8)	45	52.8	59.5	38.3	0.95	1.04

VPP= valor predictivo positivo; VPN=, valor predictivo negativo; LR= razón de verosimilitud; TFGe= tasa de filtración glomerular estimada

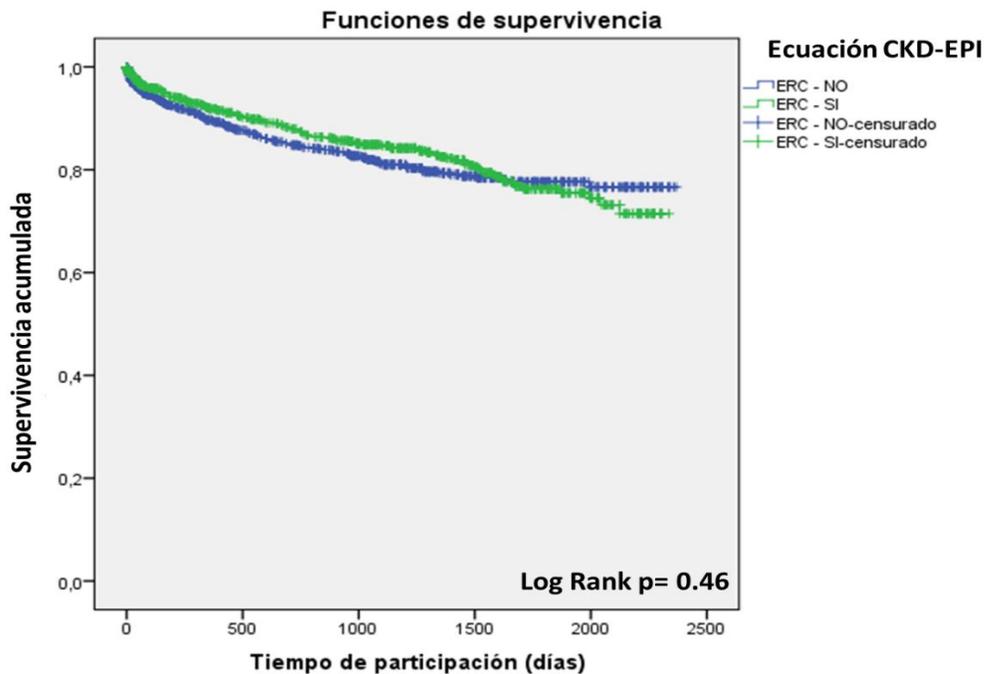
Se encontró una mayor sensibilidad para la ecuación BIS1 (62.8) comparada con la ecuación CKD-EPI (47.4) y MDRD (45.8). Con respecto a los valores predictivos se documentaron unos valores bajos tanto para el VPP y VPN, indicando una baja probabilidad que tiene el paciente con ERC de presentar o no muerte por causa cardiovascular respectivamente. Los resultados de las razones de verosimilitudes fueron bajos para cada una de las tres ecuaciones, siendo para el LR+ menor a 1 y para el LR- mayor a 1, ver tabla 16.

#### **7.4. DESCRIPCIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR SEGÚN LAS ECUACIONES MDRD-IDMS, CKD-EPI Y BIS1, EN LA POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO.**

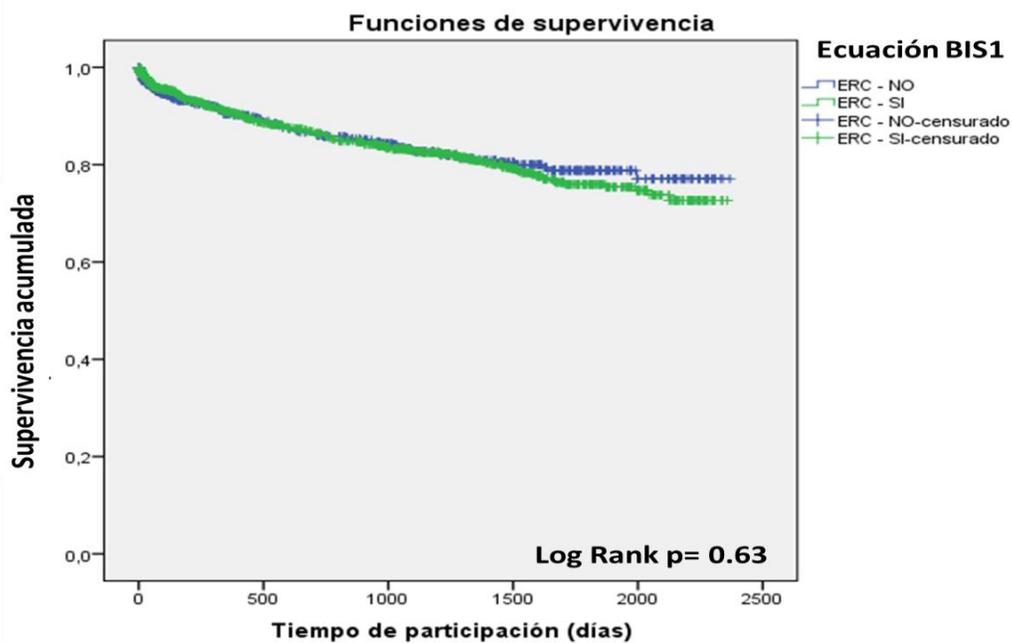
No se encontraron diferencias significativas en el comportamiento de la mortalidad cardiovascular según la categorización de ERC presente o ausente para cada una de las ecuaciones que estiman la TFG, ver figuras 4,5 y 6.



**Figura 4.** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para mortalidad cardiovascular estratificado según presencia de ERC por ecuación MDRD. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significantes: Log Rank Test (Mantel- Cox): valor\_p = 0,520



**Figura 5.** Curvas de sobrevivencia de Kaplan Meier para mortalidad cardiovascular estratificado según presencia de ERC por ecuación CKD-EPI. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significantes: Log Rank Test (Mantel- Cox): valor\_p = 0,460



**Figura 6.** Curvas de sobrevivencia de Kaplan Meier para mortalidad cardiovascular estratificado según presencia de ERC por ecuación BIS1. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significantes: Log Rank Test (Mantel- Cox): valor\_p = 0,630

## 8. DISCUSIÓN

Este estudio mostró un rendimiento similar de las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) en la estimación de la ERC y su relación con mortalidad cardiovascular.

La ERC, definida por una TFGe inferior a  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  durante más de 3 meses, presenta una prevalencia del 8% en la población adulta, por lo que se considera una enfermedad frecuente. Este porcentaje aumenta considerablemente, hasta casi un 45%, entre personas de 70 o más años de edad (68).

Actualmente, la incidencia de ERC se ha aumentado en la población mayor de 65 años (69). En España la prevalencia de ERC es de más del 20% en mayores de 60 años, aunque su prevalencia aumenta hasta un 40% en pacientes octogenarios, o con morbilidades de riesgo cardiovascular asociadas (70). En Colombia la prevalencia de la ERC presentó un aumento significativo, al pasar de 127 pacientes por millón de habitantes en 1993 a 294,6 en el 2004 (71). En el 2015 se reportaron aproximadamente 962.271 personas con ERC; de ellas, el 15,6% tenía ERC en estadios 3-5 (517.604) (71). Datos similares a los hallados en la presente investigación donde la prevalencia de ERC varió según la ecuación de tasa de FG empleada, para MDRD de 45.8%, BIS1 de 63% y CKD-EPI de 47.4%.

Con respecto a la concordancia se puede mencionar que su importancia en el estudio reside en que existen diferentes maneras de evaluar la función renal mediante las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) que estiman la TFG, lo cual permite clasificar el grado de ERC. Por lo tanto, la concordancia en este contexto adquiere importancia porque se deseaba conocer si las tres ecuaciones empleadas obtenían resultados equivalentes de tal manera que eventualmente uno y otra puedan ser remplazados o intercambiados en la práctica clínica (72). Se debe recordar que la concordancia en la presente investigación no evaluó la validez o la certeza de las ecuaciones que estiman la TFG con relación al estándar de referencia, que sería el FG realizado mediante sustancias exógenas como la inulina o endógenas como la cistatina, sino cuán acordes están entre sí observaciones sobre la TFG (52).

Los resultados del estudio demostraron que la mayor concordancia observada se encontró entre las ecuaciones CKD-EPI y MDRD (0.94), siendo casi perfecta. Para los otros dos resultados se encontraron concordancia considerable BIS1 y MDRD en 0.68 y BIS1 y CKD-EPI en 0.71. La magnitud de la concordancia observada entre los resultados de las ecuaciones fluctuó entre 0.68 y 0.94 lo cual nos permite sugerir que cualquiera de las tres ecuaciones se pueden emplear para estimar la función renal.

Sin embargo la diferencia en los valores de mayor concordancia entre CKD-EPI y MDRD pudiera obedecer a que estas formular fueron desarrolladas en poblaciones de personas adultas con un número escaso de AM, a diferencia de la formula BIS1 que fue realizada en personas mayores de 70 años (59).

De otra parte las diferencias con la ecuación BIS1 genera un aumento en el número de pacientes con ERC estadio 3 en la población estudiada. Esta reclasificación está refrendada por el hecho que la ecuación BIS1 se correlaciona mejor que CKD-EPI y MDRD con el «gold standard» para FGe  $>30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (73). Estas diferencias se relacionan con la reducción en la masa muscular secundaria a sarcopenia presente en AM.

La curva ROC nos proporciona una representación global de la exactitud diagnóstica de las tres ecuaciones para estimar la TFG. Como se observa en la figura 3, se esperaría que las curvas ROC fueran necesariamente crecientes, lo que reflejaría la relación existente entre la sensibilidad y especificidad. Sin embargo, la exactitud de las diferentes ecuaciones es baja dado que no aumenta a medida que la curva se desplaza desde la diagonal hacia el vértice superior izquierdo.

De lo anterior, se infiere que el área bajo la curva ROC (ABC) se puede utilizar como un índice conveniente de la exactitud global de las diferentes ecuaciones de estimación de función renal, donde la exactitud máxima corresponde a un valor de ABC de 1 y la mínima a uno de 0,5 (74). En la presente investigación las ABC estuvieron cercanas a 0.5 para cada una de las ecuaciones, indicando una mínima exactitud, ver tabla 15.

La ecuación del estudio MDRD, ha ganado aceptación generalizada y la mayoría de los laboratorios clínicos estiman la TFG utilizando esta ecuación cuando se ordena la medición de creatinina sérica (75). La ecuación del estudio MDRD se desarrolló al estudiar a personas con ERC y como tal, sus principales limitaciones son la imprecisión y la subestimación sistemática de la TFG en valores más altos (17).

Debido a las limitaciones que mostraba la ecuación MDRD se llevó a cabo estudios para desarrollar y validar una nueva ecuación, la ecuación CKD-EPI para predecir la TFG. La ecuación de CKD-EPI es más exacta y precisa que la ecuación del estudio MDRD, especialmente cuando la TFG es mayor de 60 mL/min por 1.73 m<sup>2</sup> (17). La precisión mejorada de la ecuación de la CKD-EPI supera algunas de las limitaciones de la ecuación del estudio MDRD y tiene implicaciones importantes para la salud pública y la práctica clínica. Sin embargo, la muestra utilizada para desarrollar la ecuación de la CKD-EPI incluyó pocas AM y no blancas, por lo cual es necesaria la evaluación de la ecuación en estas poblaciones. El uso de la nueva ecuación permitió disminuir los resultados falsos positivos: clasificando a personas con función renal normal cuando tienen baja función renal (18).

Levey y cols, mostraron que la ecuación de la CKD-EPI lleva a estimaciones más precisas de la distribución de la TFG y la carga de la ERC en la población de EE. UU. La mediana de TFG estimada fue 9.5 ml / min por 1.73 m<sup>2</sup> mayor comparada con la MDRD, lo que disminuye la estimación de prevalencia para la ERC en un 1.6% (11.5% vs. 13.1% usando la ecuación del Estudio MDRD) (18). Información similar fue documentada en la presente investigación donde la diferencia en la clasificación para ERC entre las ecuaciones CKD-EPI y MDRD 1.6%.

Schaeffner y cols documentaron que la ecuación BIS1 mejora la exactitud en la estimación de la TFG. Las ecuaciones CKD-EPI y MDRD sobrestiman considerablemente la TFG. Las ecuaciones BIS confirmaron una alta prevalencia de personas mayores de 70 años con un FG inferior a 60 ml / min por 1,73 m<sup>2</sup> (BIS1, 50,4%; BIS2, 47,4%; medida de TFG, 47,9%) (19). Entre las ecuaciones basadas en creatinina, BIS1 tuvo la tasa de errores de clasificación más pequeña (17,2%), seguida de la ecuación CKD-EPI (20,4%) (19). Hallazgos similares

fueron documentados en la presente investigación, donde se documentó una menor proporción de pacientes clasificados con ERC por las ecuaciones CKD-EPI (47.4%) y MDRD (45.8%) comparado con una mayor proporción por la ecuación BIS1 (63%).

De otra parte, la contribución de las ecuaciones de estimación de función renal, será tanto mayor cuanto más válida sean. La validez se estima en relación con la concordancia que presenta respecto al patrón de referencia que clasifica la presencia o ausencia de ERC. La prueba de oro empleada se realiza con sustancias exógenas como la inulina o endógenas como la cistatina que no se encuentran disponible en el ámbito clínico y no fue empleada en la investigación (76). Esta concordancia se encuentra en los indicadores de validez básicos: sensibilidad y especificidad, cuanto mayores sean ambos indicadores más válida será la prueba. Para el caso de la presente investigación se requeriría de una ecuación que fuera altamente sensible dado que el evento a estudio es mortalidad cardiovascular.

Los valores predictivos documentados en la investigación informan sobre la baja probabilidad de documentar la presencia de muerte por causa cardiovascular en la población con ERC.

Los resultados de las razones de verosimilitudes documentados fueron bajos para cada una de las tres ecuaciones, siendo para el LR positivo menor de 10 y un LR negativo mayor de 0,1 indicando que la aplicación de las tres ecuaciones no permite realizar modificación en toma de decisiones clínicas (77).

A pesar del bajo rendimiento diagnóstico de las tres ecuaciones, documentados en la presente investigación, los resultados muestran que la ecuación BIS1 tiene la mejor utilidad para evaluar la función renal en AM. Debido a lo anterior se requiere del desarrollo de ecuaciones que tengan una mayor exactitud para estimar la función renal y su asociación con mortalidad cardiovascular.

La evaluación exacta de la función renal tiene varias implicaciones para la toma de decisiones clínicas, como el ajuste adecuado de la dosis de medicamentos, toma de decisiones para

realizar estudios de imagenología, la ayuda en el momento del inicio de la terapia de reemplazo renal, la evaluación de la donación de riñón y el aspecto psicológico y financiero del etiquetado incorrecto alguien que tiene ERC.

La ERC es un importante problema de salud pública porque su prevalencia está aumentando rápidamente en todo el mundo y está fuertemente asociada con un mayor riesgo de ERC en estadio terminal, hospitalización, muerte por todas las causas y por enfermedad cardiovascular (32).

Por otro lado, diferentes estudios han demostrado que la ERC es una de las principales causas médicas de hospitalización en AM y que una disminución en la tasa de FG se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular (9,78).

Es conocido desde hace muchos años que la ERC se encuentra asociada con mortalidad y enfermedad cardiovascular (79). Varios estudios muestran que el riesgo de muerte se incrementa independientemente en individuos que presentan deterioro grave en la función renal sin requerimiento dialítico, comparado con aquellos con función renal preservada (9,80).

Sin embargo, otros estudios realizados han mostrado escaso o ningún incremento significativo en la mortalidad por todas las causas o mortalidad cardiovascular en el contexto de individuos con ERC de grado leve a moderada (81,82). Hallazgos similares fueron encontrados en la presente investigación, donde en las curvas de supervivencia de Kaplan Meier para mortalidad cardiovascular estratificado según presencia de ERC por las diferentes ecuaciones no se documentó diferencias con significancia estadística.

El no encontrar asociación significativa en la relación entre función renal y mortalidad por causa cardiovascular pudiera ser explicado por el tiempo de progresión de la ERC en AM. Investigaciones previas han mostrado que el FG de los pacientes AM se mantiene estable o desciende lentamente al cabo de 5 años de seguimiento, independientemente de la FG basal (28). De esta manera la función renal puede permanecer estable o con leve deterioro con el

paso del tiempo, y la gran mayoría de ellos fallece antes que la ERC progrese a un estadio de nefropatía terminal o requiera terapia de reemplazo renal, mostrando que la mortalidad en AM posterior a hospitalización podría estar afectada por otros factores diferentes a la función renal (83).

Los resultados del estudio sugieren que el BIS1 es la ecuación adecuada para clasificar los pacientes AM con ERC y predictor de muerte por causa cardiovascular.

## 9. FORTALEZAS

Es un estudio de cohorte retrospectiva, con una muestra significativa de AM y un seguimiento de la población de aproximadamente cinco años lo cual permitió explorar el potencial pronóstico de cada una de las ecuaciones de tasa de FG.

En Colombia no existen estudios que evalúen la asociación entre función renal y mortalidad en AM posterior a estar hospitalizados en una UGA. Por lo tanto, se resalta que es un estudio pionero en Colombia que evalúa dicha relación, en una población vulnerable atendida en una UGA por un equipo interdisciplinario. Esto, permitirá diseñar estrategias de prevención basadas en datos de nuestra propia población.

## 10. DEBILIDADES

En cuanto a las limitaciones del estudio, podemos mencionar que no representa a la población de AM en general, porque se obtuvo a partir de la UGA de un solo centro asistencial donde se atendieron AM frágiles por enfermedad médica aguda, por lo cual no es posible extrapolarlo a otras poblaciones. Sin embargo la población del estudio estuvo bien identificada y seleccionada, lo que limita la posibilidad de sesgo de selección.

La medición indirecta mediante una ecuación no puede sustituir la medición directa de la función renal, pero permite tener una información aproximada de la función renal y mayor disponibilidad en los escenarios clínicos.

No se incluyó la ecuación de CG, esta incluye la variable peso que se encuentre relacionada con el estado nutricional, sarcopenia y puede alterar los valores de creatinina. Además, el peso corporal es una variable que se encuentra asociada con la supervivencia en AM y puede comportarse como un factor de confusión.

Investigaciones recientes informaron que el riesgo de mortalidad asociado con un nivel dado de FG aumenta en pacientes con proteinuria evaluada con una tira reactiva de orina o el cociente albuminuria/creatinuria (32). Lo anterior no fue evaluado en la presente investigación, por lo que no se pudo definir el papel aditivo de esta condición en la mortalidad cardiovascular, más allá de la presencia de ERC medida por el FG. Es importante mencionar que la presencia de albuminuria se ha encontrado asociada con progresión de la ERC y es un predictor independiente para mortalidad por ECV (32).

## **11. IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA**

Los pacientes con ERC son considerados de alto riesgo cardiovascular y en consecuencia presentan mayor mortalidad cardiovascular, lo cual justifica llevar a cabo intervenciones más intensivas en esta población y prevenir los desenlaces adversos en salud. Debido al alto número de AM con ERC en nuestro país, la detección mediante la aplicación de ecuaciones en la práctica clínica y manejo de esta condición presenta gran importancia para la planificación de la política en salud pública.

## 12. ESTUDIOS FUTUROS

Al no ser transferibles los resultados entre las ecuaciones BIS1 y MDRD y CKD-EPI, se hace necesario establecer nuevos valores de referencia de TFGe en población AM estimados con la ecuación BIS1, así como establecer puntos de corte para definir la ERC en AM.

Dado que el estudio fue llevado a cabo en una UGA de un solo centro asistencial se requieren de estudios prospectivos multicéntricos más grandes para confirmar nuestros hallazgos y explorar la variabilidad del rendimiento de cada una de las ecuaciones en diferentes escenarios clínicos.

Teniendo en cuenta que la ERC ha sido reconocida durante los últimos años como un problema importante de Salud Pública, es importante proponer estudios de cohorte prospectiva que evalúen la asociación entre FG y mortalidad cardiovascular en AM frágiles.

Además, por ser uno de los primeros estudios en nuestro país en evaluar dicha asociación, podrá aportar datos para la generación de nuevas líneas de investigación, enfocadas en AM con ERC.

### 13. CONCLUSIÓN

La BIS1 fue la ecuación que mostró mejor rendimiento entre las ecuaciones (MDRD, CKD-EPI y BIS1) en la estimación de la ERC y su relación con mortalidad cardiovascular, posterior al alta en una unidad geriátrica de agudos, aunque esta última relación no presentó diferencias con significancia estadística.

La MDRD puede subestimar el riesgo, y detectar tardíamente los pacientes con ERC al igual que el CKD-EPI, estas generan un alto número de falsos negativos, dado que están por encima del punto de corte. Por lo tanto, se sugiere utilizar el BIS1 en los AM, como prueba rutinaria para la detección temprana de ERC para la prevención de posible ECV.

La población objeto de estudio mostro características similares a las reportadas en estudios anteriores.

Aunque la concordancia observada en el estudio sugiere que cualquiera de las ecuaciones se puede utilizar para estimar la función renal, en la población adulto mayor la BIS1 mostró mayor sensibilidad para detectar ERC.

La mortalidad en los pacientes pudiera ser explicada por otros factores etiológicos diferentes a la ERC, por lo tanto, se sugiere realizar una valoración multidimensional al egreso hospitalario de estos pacientes para estimar el riesgo de muerte y establecer acciones de prevención terciaria.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Lopera-Medina MM. La enfermedad renal crónica en Colombia: necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Rev Gerenc y Políticas Salud*. 2016;15(30):212–33.
2. Organization WH. Prevención de las enfermedades cardiovasculares: guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular. 2008;
3. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(SUPPL. 1).
4. Alcázar Arroyo R, Orte L, González Parra E, Górriz JL, Navarro JF, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso SEN-semFyc sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2008;28(3):273–82.
5. Acuña L, Sánchez P, Soler LA, Alvis LF. Enfermedad renal en Colombia: prioridad para la gestión de riesgo. *Rev Panam Salud Pública*. 2016;40(1):16–22.
6. Shlipak MG, Fried LF, Stehman- Breen C, Siscovick D, Newman AB. Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol*. 2004;13(2):81–90.
7. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2017. 2018;
8. Woo K-T, Chan C-M. Clinical trials of the past decade in the management of chronic kidney disease. *Rev Recent Clin Trials*. 2009;4(3):159–62.
9. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–305.
10. Ocampo-Chaparro JM, Reyes-Ortiz CA, Hernández HO, Badiel-Ocampo M, León-Giraldo H. Tasa de filtración glomerular y deterioro funcional en una unidad geriátrica

- de agudos. *Iatreia*. 2018;31(1):7–17.
11. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):555–62.
  12. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2034–47.
  13. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 SUPPL. 1).
  14. Maqueda IG, Rodríguez CC, Cervantes CE, Garcia AG, Moral JRP, Moriche EP, et al. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos. *Rev española Cardiol Supl*. 2008;8(5):10E–21E.
  15. Fried LF, Lee JS, Shlipak M, Chertow GM, Green C, Ding J, et al. Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(5):750–6.
  16. Glasscock RJ, Winearls C. CKD in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(4):803.
  17. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2749–57.
  18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.
  19. 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.
  20. Gouin-Thibault I, Pautas E, Mahé I, Descarpentries C, Nivet-Antoine V, Golmard J-L, et al. Is Modification of Diet in Renal Disease Formula Similar to Cockcroft–Gault

- Formula to Assess Renal Function in Elderly Hospitalized Patients Treated With Low-Molecular-Weight Heparin? *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(11):1300–5.
21. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of TFGGE equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group—a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(10):2894–9.
  22. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Cherubini A, Onder G, Corica F, et al. Chronic kidney disease and 1-year survival in elderly patients discharged from acute care hospitals: a comparison of three glomerular filtration rate equations. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;26(1):360–4.
  23. Wieczorowska-Tobis K, Niemir ZI, Guzik P, Mossakowska M. Kidney function estimated with different formulas in centenarians. *Rocz Akad Med Bialymst.* 2004;49:219–21.
  24. Wieczorowska-Tobis K, Niemir ZI, Guzik P, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Difference in estimated TFGGE with two different formulas in elderly individuals. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(2):381–5.
  25. Matsushita K, Tonelli M, Lloyd A, Levey AS, Coresh J, Hemmelgarn BR. Clinical risk implications of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation compared with the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for estimated TFGGE. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(2):241–9.
  26. Mora-Gutiérrez JM, Roblero MFS, Bilbao IC, Bautista DI, Coloma JA, Velilla NM. Enfermedad renal crónica en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(3):152–8.
  27. Odden MC, Shlipak MG, Tager IB. Serum creatinine and functional limitation in elderly persons. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci.* 2009;64(3):370–6.
  28. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int.* 2006;69(12):2155–61.

29. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int.* 2007;71(3):239–44.
30. Derose S, Crooks P, Rutkowski M, Levin N. Age, TFGF and the risk of ESRD or death. *Ren Week Abstr Arch Washingt Am Soc Nephrol.* 2007;
31. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):659–63.
32. Consortium CKDP. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073–81.
33. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated TFGF associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2009;ASN-2009010025.
34. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;ASN-2009050546.
35. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. *Eur Heart J.* 2003;24(19):1719–26.
36. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112–23.
37. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–52.

38. Yilmaz MI, Stenvinkel P, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, et al. Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function; clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3537–43.
39. Rifkin DE, Katz R, Chonchol M, Fried LF, Cao J, De Boer IH, et al. Albuminuria, impaired kidney function and cardiovascular outcomes or mortality in the elderly. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;25(5):1560–7.
40. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004;110(8):921–7.
41. Anavekar NS, McMurray JJ V, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285–95.
42. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):180–8.
43. Organization WH. WHO global report: Preventing chronic diseases: A vital investment. Geneva: World Health Organization. 2006.
44. USRDS U. Annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Natl Institutes Heal Natl Inst Diabetes Dig Kidney Dis. 2013;
45. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007;72(3):247–59.
46. Kasiske BL, Wheeler DC. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease foreword. *KIDNEY Int Suppl*. 2013;3(1):2.
47. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM,

- Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrol*. 2014;34(3):302–16.
48. Álvarez Gregori J, Macías Núñez JF. Diferencias entre filtrado glomerular disminuido e insuficiencia renal: riesgos de asociar estos 2 conceptos en el anciano sano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49(4):184–7.
49. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Endocrinol y Nutr*. 2014;61(9):e25–43.
50. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJG, Zoccali C. The aging kidney revisited: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;14:65–80.
51. Giannelli S V, Patel K V, Windham BG, Pizzarelli F, Ferrucci L, Guralnik JM. Magnitude of underascertainment of impaired kidney function in older adults with normal serum creatinine. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(6):816–23.
52. Carracedo AG, Cortés JJB. Métodos de evaluación de la función renal en el paciente anciano: fiabilidad e implicaciones clínicas. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(5):266–72.
53. Macías-Núñez J-F, López-Novoa JM. Physiology of the healthy aging kidney. In: *The aging kidney in health and disease*. Springer; 2008. p. 93–112.
54. Coresh J, Eknoyan G, Levey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(11):2811–6.
55. Sjöström PA, Odland BG, Wolgast M. Extensive tubular secretion and reabsorption of creatinine in humans. *Scand J Urol Nephrol*. 1988;22(2):129–31.
56. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
57. 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. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–70.
58. Diez-De-Los-Ríos MJ, Bermúdez RM, Garcia SG. Estandarización de los procedimientos de medida de creatinina: estado actual. *Rev del Lab Clínico.* 2012;5(2):87–101.
  59. Schaeffner ES, van der Giet M, Gaedeke J, Tölle M, Ebert N, Kuhlmann MK, et al. The Berlin initiative study: the methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(3):203–10.
  60. Fernandes NM da S, Fernandes N, Magacho EJ de C, Bastos MG. Nomogram for estimating glomerular filtration rate in elderly people. *J Bras Nefrol.* 2015;37(3):379–81.
  61. Gómez-Pavón J, Barrón CG, Cortés JJB, Cantera IR. Comparación del uso de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular renal en personas de 75 años o más sin enfermedad renal conocida. *Med Clin (Barc).* 2010;134(8):346–9.
  62. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1984;310(6):356–60.
  63. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):489–95.
  64. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1341–52.
  65. Orozco R. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV) EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC). *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2015;26(2):142–55.
  66. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de

- cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Publica Mex.* 2000;42:230–41.
67. Ávila MH. *Epidemiología: diseño y análisis de estudios.* Ed. Médica Panamericana; 2007.
  68. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama.* 2007;298(17):2038–47.
  69. 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(3):846–53.
  70. Otero A, De Francisco ALM, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30(1).
  71. Rosselli D. Análisis económico de diálisis peritoneal comparada con hemodiálisis en pacientes con enfermedad renal crónica, diabética o hipertensiva. *Medunab.* 2008;11(3).
  72. Cortés-Reyes É, Rubio-Romero JA, Gaitán-Duarte H. Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2010;61(3):247–55.
  73. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *Diabetes.* 2013;49:21–9.
  74. MANTEROLA C. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. *Rev Chil cirugía.* 2010;62(3):301–8.
  75. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247–54.
  76. Cabello López JB, Pozo Rodríguez F. Métodos de investigación en cardiología clínica (X) Estudios de evaluación de las pruebas diagnósticas en cardiología. *Rev Española Cardiol.* 1997;50(7):507–19.

77. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *Bmj*. 2004;329(7458):168–9.
78. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, Mylne A, Nitsch DDM, Hubbard RB, et al. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *Am J kidney Dis*. 2009;53(6):950–60.
79. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5):S112–9.
80. RUILOPE LM, SALVETTI A, JAMERSON K, HANSSON L, WARNOLD I, WEDEL H, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(2):218–25.
81. Culeton BF, Larson MG, Wilson PWF, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999;56(6):2214–9.
82. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int*. 2002;61(4):1486–94.
83. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero MT, Sánchez R, Muñoz A, Macías MC, et al. Elderly patients with chronic kidney disease: what happens after 24 months of follow-up. *Nefrología*. 2009;29(4):343–9.

## 15. ANEXOS

### ANEXO 1

#### ACTA DE AUTORIZACIÓN PARA EL USO DE BASE DE DATOS DEL PROGRAMA DE GERIATRÍA DE LA CLÍNICA RAFAEL URIBE URIBE QUE OPERABA LA CORPORACIÓN COMFENALCO VALLE UNIVERSIDAD LIBRE EN LIQUIDACION

Comparecen a la suscripción de la presente acta, por una parte **FERNANDO HERNÁNDEZ VÉLEZ**, identificado con la cédula de ciudadanía No.4.612.426 expedida en la ciudad de Popayán (Cauca), actuando en calidad de liquidador de la CORPORACIÓN COMFENALCO VALLE – UNIVERSIDAD LIBRE, identificada con el NIT 900.330.416-0, conforme al nombramiento efectuado por la Asamblea General de la entidad mediante Acta No-018-2015 de 02 de septiembre de 2015, quien autoriza el uso de la información; y por la otra, **JOSE MAURICIO OCAMPO CHAPARRO** identificado con cédula de ciudadanía No.94.429.019 de Cali, profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud, integrante del grupo de investigación GIMI1 (Grupo Inter- Institucional de Medicina Interna) de la Universidad Libre – sede Cali en representación de los integrantes del grupo de investigación y de la UNIVERSIDAD LIBRE identificada con NIT 860.013.798, a quien se le autoriza el uso de la información contenida en la base de datos del programa de Geriatria de la Clínica Rafael Uribe Uribe con fines educativos e investigativos, teniendo en cuenta la reserva legal de la información, y de conformidad con las siguientes:

#### CLAUSULAS

**PRIMERO.** Mediante la Resolución No. 0541 del 03 de junio de 2010, la Gobernación del Valle del Cauca reconoció personería jurídica a la CORPORACIÓN COMFENALCO VALLE UNIVERSIDAD LIBRE, entidad sin ánimo de lucro, con domicilio en la ciudad de Santiago de Cali (Valle del Cauca), identificada con el NIT 900.330.416-0, constituida legalmente para el fin principal de facilitar a las asociadas el cumplimiento de sus objetivos sociales, a través del desarrollo de actividades relacionadas con la prestación del servicio de salud a la población.

**SEGUNDO.** Por medio del Acta No. 018-2015 del 02 de septiembre de 2015, la Asamblea Extraordinaria de la CORPORACIÓN COMFENALCO VALLE UNIVERSIDAD LIBRE, entidad identificada con el NIT 900.330.416-0, de conformidad con la decisión adoptada el 23 de septiembre de 2014, mediante el Acta Virtual No. 11, decretó la disolución y liquidación voluntaria de la Corporación, conforme a lo estipulado en el numeral 8 del artículo 10 y los numerales 1 y 4 del artículo 29 de los Estatutos de la Corporación, la cual tendrá efectos desde el día 08 de septiembre de 2015; y adicionalmente, designó en calidad de liquidador, para ejecutar los actos necesarios para desarrollar y llevar hasta su culminación el proceso liquidatorio a FERNANDO HERNÁNDEZ VÉLEZ identificado con cédula de ciudadanía No. 4.612.426 expedida en Popayán.

**TERCERO.** En el acta descrita se dispuso que la liquidación de la CORPORACIÓN COMFENALCO VALLE UNIVERSIDAD LIBRE, identificada con el NIT 900.330.416-0, se adelantará de acuerdo con las normas aplicables del Decreto 1529 de 1990, el Decreto 1088 de 1991, el Código de Comercio, el Código Civil, los Estatutos Sociales, y en lo no previsto en dichas normas, por remisión analógica, el Decreto 663 de 1993 – Estatuto Orgánico del Sistema Financiero –, el Decreto 2555 de 2010 y las demás normas que los modifiquen, complementen, sustituyan, adicionen o reglamenten, en cuanto sean compatibles con la naturaleza del proceso de liquidación y su marco legal preferente.

**NOVENA.- RESERVA LEGAL:**La parte a quien se le autoriza el uso de la base de datos de geriatría objeto de la presente acta, reconoce que podrán tener acceso a información de propiedad de la CORPORACIÓN COMFENALCO VALLE UNIVERSIDAD LIBRE EN LIQUIDACIÓN atendiendo a la reserva legal, y en consecuencia, se obliga a que el personal que utilice en la ejecución del proyecto de investigación respete dicha normatividad, la cual se extenderá a toda la información que contenga la base de datos referenciada, al margen de que esté o no explícitamente identificada como tal en la presente acta. No obstante, se aclara que pese a que la autorización se otorga a los integrantes del grupo de investigación objeto de la presente acta, se hace responsable por la reserva legal, custodia y conservación de la información al Doctor José Mauricio Ocampo Chaparro.

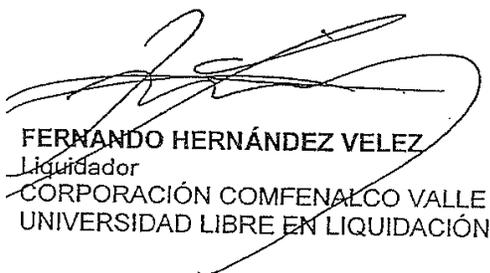
**DECIMA:** El incumplimiento de las obligación dará derecho a la CORPORACIÓN COMFENALCO VALLE UNIVERSIDAD LIBRE a restringir y prohibir el uso de la base de datos, e informar a la autoridades correspondientes de protección de datos de la violación a la reserva legal de la información y de la existencia de riesgos en la administración de la información de los pacientes registrados en la base en comento, de conformidad con el literal n) del artículo 17 de la Ley 1581 de 2012.

De igual manera, de conformidad con el artículo 6 ibídem, para los datos contenidos en la base de datos, que tengan finalidad científica, se deben adoptar medidas conducentes a la supresión de identidad de los titulares, es decir la identidad de los pacientes con los que se adelantan los estudios.

**DECIMA PRIMERA.-**En atención a lo anterior, y teniendo en cuenta que el uso de información es para fines científicos y académicos, de conformidad con el literal e) del artículo 6 y el literal d) del artículo 10 de la Ley 1581 de 2012, se autoriza al Doctor José Mauricio Ocampo Chaparro, profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud, y en representación de los integrantes del grupo de investigación GIMI1 (Grupo Inter-Institucional de Medicina Interna) para que hagan uso de la información de la base de datos de geriatría de la Clínica Rafael Uribe Uribe a fin de continuar con la investigación referida hoy categoría B ante Colciencias. Se reitera que el uso de la información debe hacerse en cumplimiento de lo establecido en la presente acta, la Resolución 1995 de 1999 expedida por el Ministerio de Salud, Ley 1437 de 2011, Ley 1581 de 2012 y demás normatividad aplicable al tipo de información que se autoriza.

Para constancia, las partes firman el presente documento, en la ciudad de Santiago de Cali el 02 de febrero de 2016.

Quien autoriza,



**FERNANDO HERNÁNDEZ VELEZ**  
Liquidador  
CORPORACIÓN COMFENALCO VALLE  
UNIVERSIDAD LIBRE EN LIQUIDACIÓN

Representante autorizado,



**JOSÉ MAURICIO OCAMPO CHAPARRO**  
Profesor e Investigador  
UNIVERSIDAD LIBRE - CALI



## ANEXO 2

**UNIVERSIDAD LIBRE**

NIT: 860.013.798-5

Santiago de Cali, 05 junio 2018

DEC/FCS/INV/011-2018

**Doctora**  
**CLAUDIA YANETH HERNÁNDEZ ARANGO**  
**Estudiante Maestría en Epidemiología.**  
**Universidad del Valle**  
**Cali.**

Asunto: Autorización para el uso de base de datos.

Apreciados señores:

En virtud de la Ley Estatutaria 1581 del 2012, mediante la cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales, y su Decreto Reglamentario 1377 de 2013, se autoriza al Profesor de La Universidad Libre Cali JOSE MAURICIO OCAMPO CHAPARRO, al Doctor CARLOS ALFONSO REYES ORTÍZ docente de la University of Texas Health Science Center at Houston y a la tutoriada CLAUDIA YANETH HERNÁNDEZ ARANGO, estudiante de la maestría en epidemiología de la Universidad del Valle, considerados como responsables y/o encargados, del tratamiento de datos personales, almacenados en documentos físicos y/o digitales, los cuales incluyen información que se ha reportado en desarrollo de las diferentes actividades académicas tutoriadas por el profesor JOSE MAURICIO OCAMPO CHAPARRO. Partiendo de este compromiso se autoriza el uso de la base de datos para llevar a cabo la investigación: **“ECUACIONES DE TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y PREDICCIÓN DE MORTALIDAD POSTERIOR AL ALTA EN UNIDAD GERIÁTRICA DE AGUDOS, CALI 2018”**.

Espero contribuir en el desarrollo de la ciencia y la investigación.

Atentamente,

**IVAN LEÓNARDO CEPEDA LEAL**  
**Director Investigaciones**  
**Ciencias de la Salud**  
**Universidad Libre Cali**

Con copia:

Dr. José Mauricio Ocampo Chaparro. Docente Universidad Libre Cali.

## ANEXO 3

Comité Institucional de Revisión de Ética Humana  
Facultad de Salud



## ACTA DE APROBACIÓN N° 015 - 018

Proyecto : **“ECUACIONES DE TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y PREDICCIÓN DE MORTALIDAD POSTERIOR AL ALTA EN UNIDAD GERIÁTRICA DE AGUDOS”**

Sometido por: **JOSE MAURICIO OCAMPO CHAPARRO / CARLOS ALFONSO REYES ORTIZ / CLAUDIA YANETH HERNÁNDEZ ARANGO**

Código Interno: **197 - 018** Fecha en que fue sometido: **10** **09** **2018**

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité **certifica que:**

1. Sus miembros revisaron los siguientes **documentos** del presente proyecto:

- |                                     |  |                                     |   |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Resumen del proyecto                                   | <input checked="" type="checkbox"/> | Protocolo de investigación                |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Formato de consentimiento informado                    | <input checked="" type="checkbox"/> | Instrumento de recolección de datos       |
| <input type="checkbox"/>            | Folleto del investigador (si aplica)                   | <input checked="" type="checkbox"/> | Cartas de las instituciones participantes |
| <input type="checkbox"/>            | Resultados de evaluación por otros comités (si aplica) |                                     |   |

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité:

3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo:**

SIN RIESGO       RIESGO MÍNIMO       RIESGO MAYOR DEL MÍNIMO

4. Que las **medidas** que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

5. La forma de obtener el **consentimiento** informado de los participantes en el estudio es adecuada.

6. Este proyecto será **revisado nuevamente** en la próxima reunión plenaria del Comité, sin embargo, el Comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del Comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.

7. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:

- Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

8. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:

- Lesiones a sujetos humanos.



- Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.
9. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de **1 año** a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.
10. El **investigador principal deberá** informar al Comité:
- a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
  - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
  - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente (Anexo 1).
  - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
  - e. cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
  - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
  - g. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Firma:

Fecha: 08 11 2018

Nombre:

**MARIA FLORENCIA VELASCO DE MARTINEZ**

Capacidad representativa:

**PRESIDENTA**

Teléfono: 5185677

**CERTIFICACIÓN DE LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE**

Por medio de la presente, certifico que la Facultad de Salud de la Universidad del Valle aprueba el proyecto arriba mencionado y respeta los principios, políticas y procedimientos de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y de la reglamentación vigente en investigación de la Universidad del Valle.

Firma:

Fecha: 08 11 2018

Nombre:

**WILMAR SALDARRIAGA**

Capacidad representativa:

**VICEDECANO DE LA FACULTAD DE SALUD**

Teléfono: 5185680