



## ORIGINAL

### Valor pronóstico de la fórmula HUGE en el seguimiento de la enfermedad renal en ancianos

Manuel Heras<sup>a,\*</sup>, María José Fernández-Reyes<sup>a</sup>, María Teresa Guerrero<sup>b</sup> y Angélica Muñoz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

<sup>b</sup> Servicio de Geriátrica, Hospital General de Segovia, Segovia, España

Recibido el 15 de enero de 2013; aceptado el 1 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 17 de junio de 2013

#### PALABRAS CLAVE

Anciano;  
Filtrado glomerular;  
Fórmula HUGE;  
Fracaso renal agudo;  
Enfermedad renal;  
MDRD;  
Mortalidad

#### Resumen

**Introducción:** La fórmula hematocrito, urea y género (HUGE) se ha diseñado para el *screening* de insuficiencia renal. Se considera que si el valor HUGE es mayor que 0, el paciente es portador de insuficiencia renal. En este trabajo analizamos la utilidad de la fórmula HUGE en los pronósticos de la enfermedad renal (fracaso renal agudo [FRA], progresión de la enfermedad renal y mortalidad).

**Pacientes y métodos:** Se calculó la fórmula HUGE en el periodo basal en 67 ancianos con una edad media de  $82,22 \pm 6,67$  años (rango 69-97), 25 varones (37,3%) y 42 mujeres (62,7%), reclutados aleatoriamente en el año 2006 en consulta externa de Geriátrica y de Nefrología General. Tras 36 meses de seguimiento, se analizó la aparición de los pronósticos estudiados y su asociación con el valor HUGE basal.

**Resultados:** En el periodo basal, el valor medio según fórmula HUGE fue  $-0,34 \pm 4,53$  (rango  $-5,52-19,43$ ) y el de filtrado glomerular estimado por MDRD-4 fue  $51,92 \pm 17$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (rango 19,18-86,7). Con la fórmula HUGE en el periodo basal, solo 21 pacientes (31,3%) (13 varones y 8 mujeres) tenían un valor mayor que 0. En el seguimiento de los 67 ancianos, 18 pacientes fallecieron. De los 49 pacientes que continuaban con vida a los 36 meses, 12 presentaron algún episodio de FRA. Los pacientes con HUGE > 0 basal presentaron significativamente más FRA y mortalidad ( $p=0,001$ ), mayor incremento de creatinina sérica a los 36 meses ( $p=0,003$ ) y un descenso de MDRD de 2,10 ml/min/año versus 0,99 ml/min/año en paciente con HUGE < 0 (no significativo).

**Conclusiones:** La fórmula HUGE podría ser de ayuda para identificar el grupo de pacientes con verdadera insuficiencia renal y, por tanto, con riesgo de presentar los pronósticos de la enfermedad renal.

© 2013 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: mherasb@saludcastillayleon.es, manuhebe@hotmail.com (M. Heras).

**KEYWORDS**

Elderly;  
Glomerular filtration rate;  
HUGE formula;  
Acute renal failure;  
Renal disease;  
MDRD;  
Mortality

**Prognostic value of HUGE formula to follow-up of renal disease in elderly****Abstract**

**Introduction:** Hematocrit, urea and gender (HUGE) formula is designed to screen for kidney failure. It is considered that if the HUGE value is greater than 0, the patient was a carrier of kidney failure. This study examines the usefulness of the formula HUGE in prognosis of renal disease (acute renal failure [ARF], renal disease progression and mortality).

**Patients and methods:** HUGE formula was calculated at baseline in 67 elderly patients with a mean age of  $82.22 \pm 6.67$  years (range 69-97), 25 males (37.3%) and 42 women (62.7%), were recruited at random in our Geriatrics and Nephrology Departments in year 2006. After 36 months of follow-up were analyzed prognosis studied and its association with the basal HUGE value.

**Results:** At baseline, the mean value HUGE formula was  $-0.34 \pm 4.53$  (range -5.5-19.43) and estimated glomerular filtration rate MDRD-4 was  $51.92 \pm 17$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (range 19.18-86.7). With HUGE formula at baseline, only 21 patients (13 males and 8 females) (31.3%) had a value greater than 0. At follow-up of 67 elders, 18 patients died. Of the 49 patients who were still alive at 36 months, 12 had an episode of ARF. Patients with HUGE >0 were significantly more ARF and mortality ( $p=0,001$ ), higher serum creatinine increase at 36 months ( $p=0,003$ ) and decreased MDRD of 2.10 ml/min/year versus 0, 99 ml/min/year in patients with HUGE <0 (not significant).

**Conclusions:** HUGE formula could help to identify the group of patients with renal insufficiency true and therefore at risk of prognosis of renal disease.

© 2013 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El uso sistemático de la fórmula MDRD en toda la población ha supuesto, en el caso de personas ancianas, que muchas de ellas sean consideradas portadoras de una enfermedad renal a partir únicamente de la presencia de un valor crítico de filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min pero sin presentar otras manifestaciones típicas de la enfermedad renal como son la anemia, la acidosis metabólica etc.<sup>1</sup>.

Para tratar de discriminar si los pacientes con FG inferior a 60 ml/min son portadores de insuficiencia renal se ha desarrollado y validado una fórmula, obtenida a partir de datos de población general, que tiene en cuenta el valor hematocrito, la urea y el género (fórmula HUGE)<sup>2</sup>:

$$L = 2,505458 - (0,264418 \times \text{hematocrito}) \\ + (0,118100 \times \text{urea}) + (1,383960 \text{ si varó n})$$

Si el valor obtenido (L) es un número mayor que 0, el paciente se considera que es portador de una insuficiencia renal.

Esta fórmula HUGE ha sido testada utilizando bases de datos que incluyen un total de 125.373 sujetos, de los cuales 40.369 tenían más de 70 años, confirmando su validez en el *screening* de insuficiencia renal<sup>2</sup>. Nuestro grupo también ha testado el valor de esta fórmula HUGE como *screening* en la cohorte de ancianos sobre la que ahora realizamos el presente estudio (valor en *pronósticos* a los 36 meses), encontrando que, 1/3 de los pacientes estudiados con el uso de MDRD tenían un FG inferior a 60 ml/min y, por tanto, podrían ser etiquetados erróneamente de portadores de insuficiencia renal en lugar de considerar que el FG disminuido sería debido al proceso de envejecimiento humano<sup>3</sup>. También un estudio reciente ha demostrado la utilidad de esta fórmula HUGE en la nefropatía diabética para detectar

el grupo de personas con riesgo de progresión de la enfermedad renal<sup>4</sup>.

En este trabajo analizamos el valor pronóstico de la fórmula HUGE basal con la aparición posterior de pronósticos relacionados con la enfermedad renal (fracaso renal agudo [FRA], progresión de la enfermedad renal y mortalidad).

**Pacientes y metodología****Pacientes**

En un grupo de 67 pacientes ancianos con una edad media de  $82,22 \pm 6,67$  años (rango 69-97), de los cuales 25 eran varones (37,3%) y 42 mujeres (62,7%), reclutados aleatoriamente en el año 2006 en las consultas externas de Geriátria y de Nefrología General, se calculó la fórmula HUGE en el periodo basal. De ellos, 31 tenían creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>)  $\leq 1,1$  mg/dl y 36 Cr<sub>s</sub> > 1,1 mg/dl. Un 80,6% tenían antecedentes de hipertensión arterial, 16,4% de insuficiencia cardiaca, 11,9% de cardiopatía isquémica y un 32,8% de diabetes mellitus.

**Metodología**

Estudio observacional retrospectivo. Después de haber reclutado a estos pacientes, se estudió a los 36 meses los episodios de FRA (definido por un incremento de Cr<sub>s</sub> mayor que 0,5 mg respecto a la previa) y la mortalidad acontecidos durante el periodo de estudio, considerando en esta evolución el valor de la fórmula HUGE basal. Para conocer la evolución de los parámetros de la función renal, se determinó la Cr<sub>s</sub> basal y a los 36 meses así como el MDRD abreviado basal y a los 36 meses<sup>5</sup>.

La Cr<sub>s</sub> se determinó usando la reacción cinética de Jaffé (la creatinina reacciona en una solución alcalina con picrato,

**Tabla 1** Comparativa de parámetros analíticos asociados a la enfermedad renal utilizando la fórmula HUGe en el periodo basal

	HUGe (< 0) (n = 46)	HUGe (> 0) (n = 21)	p
Edad (años)	80,45 ± 6,61	86,09 ± 5,03	0,001
Género (varón/mujer)	12/34	13/8	0,005
Índice de Charlson	1,45 ± 1,09	2,28 ± 0,95	0,003
Hipertensión arterial (%)	78,3	85,7	NS
Diabetes mellitus (%)	30,4	38,1	NS
Creatinina sérica (mg/dl)	1,07 ± 0,20	1,88 ± 0,62	0,000
Urea (mg/dl)	46,45 ± 11	100,38 ± 45	0,000
Ácido úrico (mg/dl)	5,65 ± 1,38	7,12 ± 2	0,001
Calcio (mg/dl)	9,49 ± 0,39	9,21 ± 0,51	0,021
Fósforo (mg/dl)	3,39 ± 0,61	3,44 ± 0,64	NS
Bicarbonato (mEq/l)	29,13 ± 2,8	27,66 ± 1,87	NS
Potasio (mEq/l)	4,37 ± 0,45	4,72 ± 0,55	0,011
Hematocrito (%)	42,74 ± 3,99	41,05 ± 6,15	NS
Proteinuria (g/día)	0,06 ± 0,18	0,52 ± 0,85	0,048
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	58,76 ± 13,20	39,95 ± 14,64	0,000

formando un complejo de color rojo. Se determina midiendo el aumento de absorbancia a 512 nm. La velocidad de formación del complejo es directamente proporcional a la concentración de creatinina).

Se considera que existiría una rápida progresión de la enfermedad renal a un descenso de FG  $\geq$  4 ml/min/año<sup>6</sup>.

### Análisis estadístico

La estadística se hizo con el programa SPSS15.0. Los datos se expresan en medias  $\pm$  DE y porcentajes. La comparación de proporciones se hizo con  $\chi^2$  (Fisher). Para valorar la evolución de la función renal con el paso del tiempo, considerando la fórmula HUGe basal, se usó un modelo lineal de medidas repetidas. Se utilizó un modelo de regresión logística para valorar la influencia de factores basales (edad, sexo, Crs basal, MDRD basal y fórmula HUGe basal) en la aparición de FRA y mortalidad.

### Resultados

En el periodo basal, la media de Crs fue de  $1,32 \pm 0,53$  mg/dl (rango 0,7-3,0); de FG estimado por MDRD-4 fue  $51,92 \pm 17$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (rango 19,18-86,70). La proteinuria fue de  $0,21 \pm 0,56$  g/día (rango 0-3 g). El valor medio según fórmula HUGe:  $-0,34 \pm 4,53$  (rango -5,52-19,43). Con la fórmula HUGe en el periodo basal, solo 21 pacientes (31,3%) (13 varones y 8 mujeres) tenían un valor superior a 0 y, por tanto, serían los que se etiquetarían como portadores de una verdadera insuficiencia renal.

En la tabla 1 se muestra la comparativa de los parámetros analíticos asociados a la enfermedad renal al considerar la fórmula HUGe basal. Puede comprobarse como los pacientes con un valor HUGe > 0 tenían significativamente mayores niveles de creatinina, urea, ácido úrico, potasio y proteinuria y menores niveles de calcio que los pacientes que tenían un valor HUGe < 0.

Los niveles medios de MDRD en pacientes con HUGe < 0 también son inferiores a 60 ml/min: por tanto, la fórmula

HUGe permitiría afinar más a la hora de excluir a pacientes etiquetados erróneamente de enfermos renales por tener un FG < 60 ml/min determinado por MDRD.

A los 36 meses desde el reclutamiento de los 67 ancianos estudiados, 18 habían fallecido. De los 49 pacientes que continuaban con vida a los 36 meses, 12 habían presentado algún episodio de FRA en el seguimiento. Ningún paciente inició terapia renal sustitutiva en este periodo de tiempo analizado.

En las tablas 2 y 3 se muestra la asociación de la fórmula HUGe basal con episodios de FRA (tabla 2) y con la mortalidad (tabla 3). Puede comprobarse como los pacientes con HUGe > 0 en el periodo basal presentaron significativamente más episodios de FRA y de mortalidad durante el seguimiento en el tiempo. En el análisis de regresión logística (variables independientes: edad, sexo, Crs basal, MDRD basal y HUGe basal) la fórmula HUGe mostró ser un factor de riesgo para fracaso renal agudo (RR = 1,56; IC95: 1.167-2.110; p = 0,003) y mortalidad (RR = 0,841; IC95: 0,734-0,964; p = 0,013).

**Tabla 2** Tabla de contingencia HUGe y fracaso renal agudo en los 36 meses

	Fracaso renal agudo		Total n0
	No	Sí	
<b>HUGe basal</b>			
< 0			
N	34	5	39
%	87,2%	12,8%	100,0%
> 0			
N	3	7	10
%	30,0%	70,0%	100,0%
<b>Total</b>			
Recuento	37	12	49
% HUGe	75,5	24,5	100,0

p = 0,001.

**Tabla 3** Tabla de contingencia HUGE y mortalidad a los 36 meses

	Mortalidad		Total
	Sí	No	
<b>HUGE basal</b>			
< 0			
N	7	39	46
%	15,2	84,8	100,0
> 0			
N	11	10	21
%	52,4	47,6	100,0
<b>Total</b>			
Recuento	18	49	67
% de HUGE	26,9	73,1	100,0

p = 0,001.

En la **tabla 4** se muestra la evolución de la Crs y del MDRD considerando la fórmula HUGE basal. En esta tabla se comprueba que los pacientes con HUGE > 0 en el periodo basal fueron los que incrementaron los niveles de Crs de forma significativa con el paso del tiempo.

## Discusión

Los principales factores pronósticos asociados a la ERC son la progresión de la enfermedad renal a nefropatía terminal que precise terapia renal sustitutiva, la mortalidad así como la aparición de FRA<sup>7,8</sup>. En este trabajo, aun siendo limitado el número de pacientes estudiados, encontramos una asociación significativa de la fórmula HUGE con la aparición posterior de FRA y con la mortalidad en estos pacientes, así como un incremento significativo de la Crs con el paso del tiempo.

Las guías KDOQI definen como una rápida progresión de la enfermedad renal al descenso de  $\geq 4$  ml/min/año<sup>6</sup>. En este trabajo comprobamos un lento descenso significativo de la función renal de los pacientes estudiados con el paso del tiempo (< 4 ml/min/año). Sin embargo, al analizar la evolución de esta considerando la variable HUGE basal es donde encontramos diferencias notables: la fórmula HUGE se asocia de forma significativa con la evolución de la Crs (los pacientes con HUGE > 0 fueron los que incrementaron significativamente los niveles de creatinina al cabo de 36

**Tabla 4** Evolución de los parámetros de función renal según fórmula HUGE basal

	HUGE < 0	HUGE > 0	p1	p2
Crs basal	1,05 ± 0,19	1,95 ± 0,59	0,000	0,003
Crs 36 meses	1,10 ± 0,59	2,30 ± 0,68		
MDRD basal	60,33 ± 13	34,59 ± 13	0,004	NS
MDRD 36 meses	57,35 ± 13	28,28 ± 10		

Crs: creatinina sérica; p1: cambios en el tiempo de seguimiento; p2: diferencias en el cambio entre los grupos de estudio.

meses) mientras que la fórmula HUGE no se relaciona significativamente con la evolución del FG estimado por la fórmula MDRD (si bien los pacientes con HUGE > 0 tuvieron un mayor descenso en el nivel de FG de 2,10 ml/min/año respecto al descenso de 0,99 ml/min/año en pacientes con HUGE basal < 0). Una posible explicación de esta falta de asociación en la evolución de la función renal entre la fórmula HUGE y la fórmula MDRD tal vez se pueda explicar en las propias fórmulas: ambas fueron diseñadas para pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, el empleo de la fórmula MDRD en población sana (sin insuficiencia renal) puede hacer que muchos pacientes, sobre todo ancianos, sean considerados erróneamente como portadores de insuficiencia renal basándose únicamente en la presencia de un FG inferior a 60 ml/min pero sin otras manifestaciones típicas de insuficiencia renal<sup>1,9</sup>. De hecho, con nuestros datos basales, encontramos que solo un 31,3% de los ancianos estudiados tendrían verdadera insuficiencia renal si en ellos se aplicara la fórmula HUGE.

Teniendo en cuenta la limitación de pacientes incluidos en el estudio, de los cuales solo 10 pacientes que tenían HUGE > 0 en el periodo basal llegaron con vida a los 36 meses, podría ser necesaria la realización de estudios más amplios para demostrar si se confirman estos hallazgos.

En conclusión, la fórmula HUGE podría ser de ayuda para identificar el grupo de pacientes con verdadera insuficiencia renal y, por tanto, con riesgo de presentar los pronósticos de la enfermedad renal (FRA, progresión de enfermedad renal y mortalidad).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Heras M, Guerrero MT, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Muñoz A, Macías MC, et al. Las manifestaciones analíticas asociadas a la insuficiencia renal crónica: ¿a partir de qué grado de filtrado glomerular estimado las detectamos en ancianos? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44:143-5.
- Alvarez-Gregori JA, Robles NR, Mena C, Ardanuy R, Jauregui R, Macías Nuñez JF. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *J Nutr Health Aging.* 2011;15:480-4.
- Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero MT, Sánchez R. Evaluación de la función renal en el anciano con la fórmula HUGE. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48:94-95.
- Robles NR, Ferreira F, Martínez-Gallardo R, Alvarez-Gregori J, Sánchez-Casado E, Cubero JJ, et al. Hematocrit, urea and gender: The Hematocrit, Urea, and Gender formula for prognosing renal failure in diabetic nephropathy. *Eur J Intern Med.* 2012;23:283-6.
- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. Simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(828 (A)).
- Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: Applications and implications. *Am J Kidney Dis.* 2009;53 Suppl 3: S4-16.
- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A

- collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80:93–104.
8. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero MT, Sánchez R, Muñoz A, Molina A, et al. Factores predictores de fracaso renal agudo en ancianos con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2012;32: 819–23.
  9. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero MT. Sobre la estimación de la función renal en el anciano: implicaciones del uso sistemático de la fórmula Modification of Diet in Renal Disease para el ajuste farmacológico. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45: 49–51.