

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
PROGRAMA DE POSTGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

“RIÑÓN Y ENVEJECIMIENTO. IMPLICACIÓN DE LA SENESCENCIA RENAL EN  
LA ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR. REVISIÓN  
NARRATIVA”

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en  
Geriatría y Gerontología para optar al grado y título de Médico Especialista en Geriatría y  
Gerontología

Dr. Dany Montero Valverde.

SAN JOSÉ, COSTA RICA  
AGOSTO, 2021

## Agradecimientos

A Dios, por permitirme cumplir un sueño más, por darme salud y vida.

A Doña Mauren Castro y Don Gerardo Ureña, por siempre darme un lugar en su hogar, un sillón donde estudiar y una taza de café para desahogarme. Gracias de todo corazón.

A Gary, Tyron, Debby, Mauren y Pamela, por permitirme entrar un día en su casa y familia, no saben todo lo que me dieron sin darse cuenta.

A Viole por sus mensajes y oraciones antes de un examen.

A mis hermanos Gabriel Montero y Jennifer Valverde, por su amor y apoyo incondicional.

A mis profesores y compañeros de residencia, por todos los momentos que compartimos juntos y el aprendizaje que me transmitieron.

## Dedicatoria

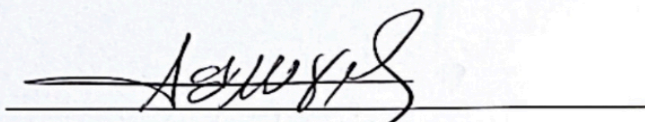
El presente trabajo de graduación se lo dedico a mi abuela Maruja, por inculcarme la humildad en una vieja pila roja de su casa y en un gorro de franela tejido a mano. A mi tía Rosa, por siempre estar para mí, aún recuerdo aquella vieja cámara y un par de medias cada cumpleaños y noche buena, aún cuando el dinero no sobraba. Las amaré eternamente, siguen en mi corazón, les envío esto hasta el cielo.

A mis padres, Walter Montero y Vanessa Valverde por confiar en mi sueño y siempre darme amor y confianza para seguir adelante. Ahora que soy padre entiendo cuánto esfuerzo y sacrificio hicieron por mí.

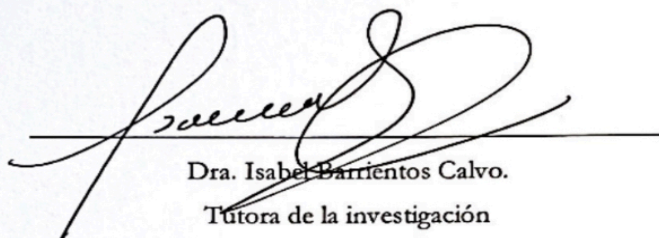
A mi Valentina, por cambiarme la vida ese Setiembre del 2009, empezamos este sueño llenos de duda y miedo. Mira ahora donde estamos hija. Siempre te amaré y cuidaré.

A mi esposa Gina y mi hijo Maty, por aparecer un día en mi vida, por estar a mi lado en los momentos más turbulentos y tristes, siempre apoyándome y dándome amor y mucha alegría. Los días más felices aún no han llegado. Los amo muchísimo.

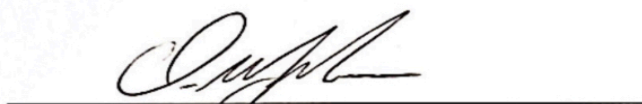
Este trabajo final de graduación fue aceptado por la subcomisión de la especialidad en Geriátría y Gerontología del programa de posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Geriátría y Gerontología



Dr. Daniel Valerio Aguilar  
Coordinador de la Especialidad en Geriátría y Gerontología



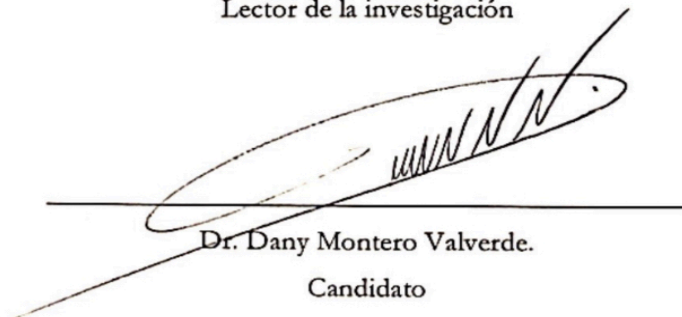
Dra. Isabel Barrientos Calvo.  
Tutora de la investigación



Dr. Oscar Monge Navarro.  
Lector de la investigación



Dr. Erick Miranda Valverde.  
Lector de la investigación



Dr. Dany Montero Valverde.  
Candidato

## CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 05 agosto 2021

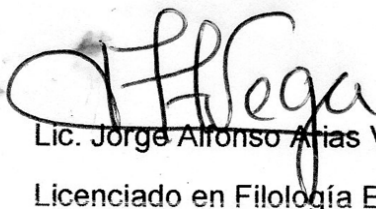
Señores  
Universidad de Costa Rica  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Presente

Estimados señores:

Por este medio yo, Jorge Alfonso Arias Vega, mayor, casado, profesor de Español, incorporado al Colegio de Licenciados y Profesores en Ciencias, Artes, Letras y Filosofía, carné 10018, vecino de Ipís, portador de la cédula de identidad 2-300-831, hago constar:

- 1- Que he revisado el Proyecto de Graduación para optar por el grado y título de especialista en Geriatria y Gerontología, titulado: **“Riñón y envejecimiento, implicación de la senescencia renal en la estimación de la tasa de filtración glomerular. Revisión narrativa”** del estudiante Dany Montero Valverde.
- 2- Que se le han hecho las correcciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otras del campo filológico.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad, se suscribe atentamente



Lic. Jorge Alfonso Arias Vega

Licenciado en Filología Española

Carné 10018



## Tabla De Contenido

Agradecimientos	II
Dedicatoria	III
Resumen	VIII
Abstract	IX
Metodología	X
Índice De Figuras	XI
Introducción	1
Objetivos	2
Marco Teórico	3
1. Envejecimiento Renal	3
1.1 Cambios Estructurales Y Funcionales	4
1.1 A Cambios Estructurales Microscópicos	4
1.1 B Cambios Estructurales Macroscópicos	6
1.2 Cambios Vasculares	7
1.3 Cambios Funcionales	8
2. Mecanismos De Envejecimiento Renal	9
2.1 Vías De Señalización Y Estrés Oxidativo En El Riñón Envejecido	11
2.2 Senescencia Celular	15
2.3 Inflamación Crónica	18
2.4 Acortamiento De Telómeros	19
2.5 Sistema Renina Angiotensina Aldosterona	21
2.6 Señalización Wnt	24
3. Evaluación De La Función Renal En Adultos Mayores.	26
3.1 Medición De La Tfg	28
3.2 Aclaramiento Urinario	29
3.3 Estimación De La Tasa Filtración Glomerular Con La Medición De Marcadores Endógenos En Suero	30
3.4 Marcadores De Filtración Glomerular	31
3.5 Marcadores Endógenos	31
3.6 Fórmulas Disponibles Para Medir La Tasa De Filtración Glomerular.	35
3.7 Otras Fórmulas De Medición Del Filtrado Glomerular En El Adulto Mayor	40
3.8 ¿Fórmula Más Adecuada En El Adulto Mayor?	46
Conclusión	51
Recomendaciones	53



## Resumen

El envejecimiento se asocia a una serie de cambios anatómicos estructurales y funcionales que pueden verse exacerbados por la multimorbilidad del adulto mayor. Estos cambios anatómicos generan un impacto a nivel renal, aumentando así, su susceptibilidad al daño en condiciones de mayor estrés fisiológico. La disminución del número de nefronas influye en la disminución de la tasa de filtración glomerular que condiciona su cálculo, y conlleva a diagnósticos erróneos cuando su estimación, se asocia además, con marcadores endógenos.

El uso de algunos marcadores como la creatinina en el paciente de más edad, predispone a sesgo, tomando en cuenta los cambios físicos e internos que acompañan al envejecimiento. Utilizar la tasa de filtrado glomerular como un criterio diagnóstico para enfermedad renal, predispone a diagnósticos erróneos de enfermedad renal crónica en muchos adultos mayores, privando así, su beneficio terapéutico y médico en muchas situaciones médicas que enfrentan a diario.

**Metodología:** Consiste en una revisión bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos médicas. Se han aceptado los artículos más relevantes publicados en los últimos seis años sobre este tema. Para la búsqueda se utilizaron palabras como “envejecimiento renal”, “tasa de filtración glomerular en el adulto mayor”, “mecanismos de envejecimiento renal”, “enfermedad renal crónica en el adulto mayor”.

**Palabras Clave:** “Envejecimiento renal”, “mecanismos de envejecimiento”, “Tasa filtrado glomerular”, “fórmulas de filtrado glomerular más utilizadas en el adulto mayor”.



## Abstract

Aging is associated with a series of structural and functional anatomical changes that can be exacerbated by multimorbidity in the elderly. These anatomical changes generate an impact at the renal level, thus increasing its susceptibility to damage under conditions of greater physiological stress. The decrease in the number of nephrons influences the decrease in the glomerular filtration rate that determines its calculation, and leads to erroneous diagnoses when its estimation is also associated with endogenous markers.

The use of some markers such as creatinine in the older patient predisposes to bias, taking into account the physical and internal changes that accompany aging. Using the glomerular filtration rate as a diagnostic criterion for kidney disease predisposes many older adults to misdiagnoses of chronic kidney disease, thus depriving them of its therapeutic and medical benefit in many medical situations they face on a daily basis.

**Methodology:** It consists of a bibliographic review of the main sources and medical databases. The most relevant articles published in the last six years on this topic have been accepted. For the search, words such as "renal aging", "glomerular filtration rate in the elderly", "mechanisms of renal aging", "chronic kidney disease in the elderly" were used.

**Key Words:** "Renal aging", "aging mechanisms", "Glomerular filtration rate", "most used glomerular filtration formulas in the elderly".

## Metodología

La revisión realizada es de tipo narrativo. Para su elaboración -se consultaron las bases de datos médicas Pubmed, the Cochrane Library y Cinhal, con una estrategia de búsqueda con palabras claves como “envejecimiento renal”, “mecanismos de envejecimiento”, “filtrado glomerular” y estudios comparativos sobre “fórmulas de filtrado glomerular más utilizadas en el adulto mayor”. Entre los criterios de inclusión para la selección de los artículos, se seleccionaron aquellos que incluían población mayor de los sesenta años, tomando en cuenta revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y cohortes, con un margen de publicación de no más de 6 años. Se incluyeron algunos artículos publicados en el año 2008, 2010, 2011 y 2014 por su importancia y relevancia de aporte a esta revisión. Con lo antes mencionado, se obtuvieron un total de 100 artículos, de los cuales, se descartaron 20 por no cumplir con el objetivo de esta revisión y se seleccionaron 80 que sustentan esta revisión bibliográfica.

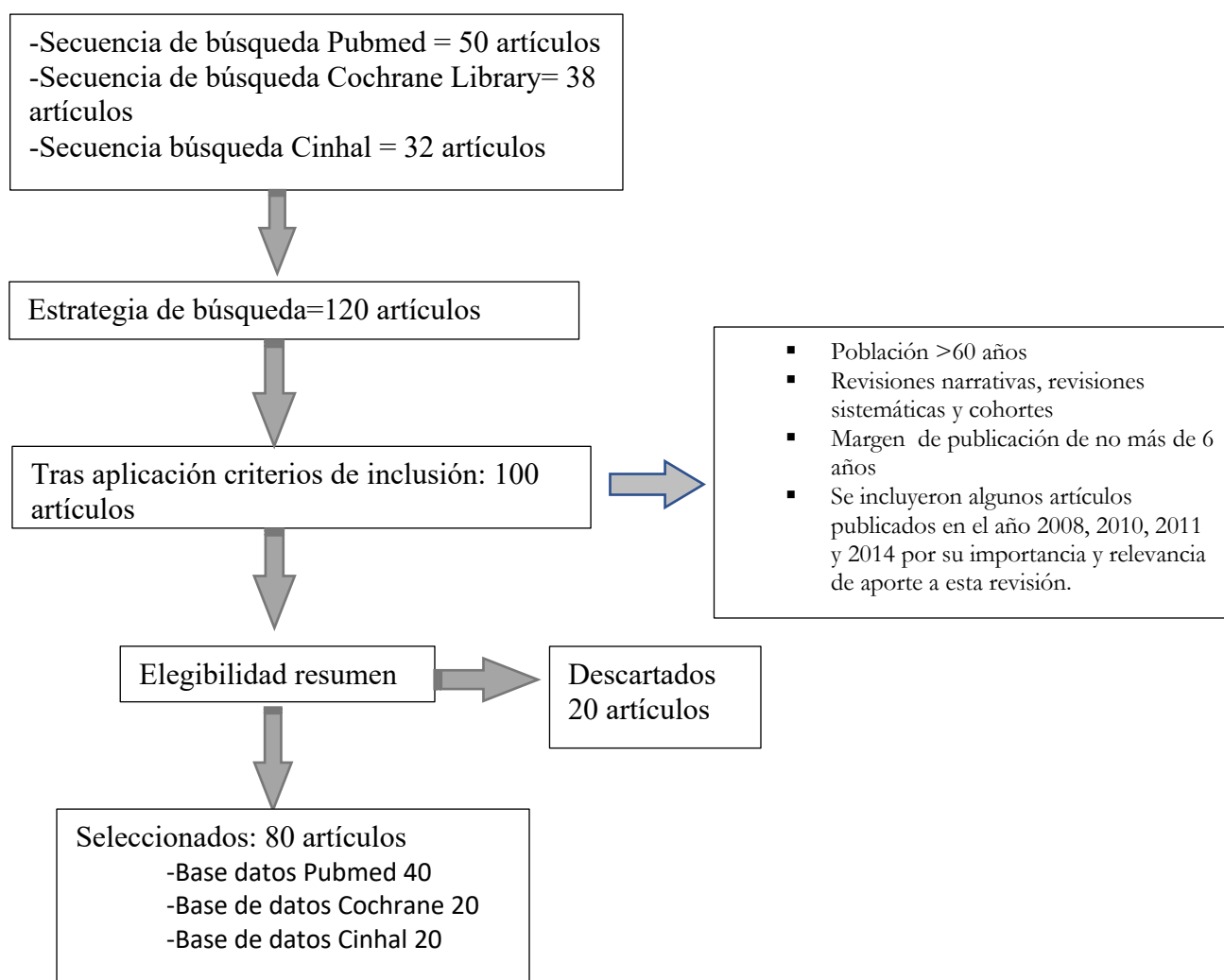


Diagrama 1: Metodología empleada para búsqueda bibliográfica

## Índice de Figuras

<i>Figura 1 Cambios Renales Estructurales</i>	8
<i>Figura 2 Acciones Gen Klotho</i>	12
<i>Figura 3 Deficit de Gen Klotho</i>	13
<i>Figura 4 FGF-23: Nivel Renal</i>	15
<i>Figura 5 Senescencia Renal en la Edad Avanzada</i>	18
<i>Figura 6 Sistema Renina Angiotensina Aldosterona Intrarrenal</i>	24
<i>Figura 7 Señalización WNT-Envejecimiento Renal</i>	26
<i>Figura 8 Determinantes del nivel sérico de marcadores endógenos</i>	34
<i>Figura 9 Marcadores de filtrado glomerular</i>	35
<i>Figura 10 Ecuación de Cockcroft Gault</i>	36
<i>Figura 11 Ecuación MDRD</i>	38
<i>Figura 12 Ecuación CKD- EPI</i>	40
<i>Figura 13 Fórmula del estudio de iniciativa de Berlín</i>	42
<i>Figura 14 Fórmula HUGE</i>	44
<i>Figura 15 Fórmula Full Age Spectrum</i>	46

## Lista de abreviaturas

a -TACE: Enzima convertidora del factor de necrosis tumoral alfa

ADH: Hormona antidiurética

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AEC: Aclaramiento Endógeno Creatinina

Angiotensina II

ARNm :Ácido ribonucleico mensajero

AT1 aR : Receptor de Angiotensina II tipo 1a

ATPasas: Enzimas que catalizan la descomposición de ATP en ADP

B2M: B2- Microglobulina

Base-II: Estudio sobre el envejecimiento Berlín II

BIS 1: Berlin Initiative Study 1

BIS 2: Berlin Initiative Study 2

BTP: Proteína B traza

C1 y C2: complemento 1 y 2

Ca: Calcio

CG: Cockcroft Gault

CKD-EPI: Ecuación insuficiencia renal crónica - colaboración Epidemiológica

ClCr /24: Aclaramiento creatinina Orina 24 horas

Cr:Creatinina

Cys: Cistatina C

DM: Diabetes Mellitus

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FAS: Full Age Spectrum

FG: Filtrado glomerular

FGF23: Factor crecimiento fibroblástico 23

HCE: Historias Clínicas Electrónicas

HTA: Hipertensión arterial

HUGE: Fórmula Hematocrito Genero Urea

ICAM -1: Moléculas de adhesión Intracelular

IECA: inhibidores Enzima Convertidor Angiotensina

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico 1

IL: Interleukina

IMC: Índice masa Corporal

K: Potasio

KDa: Kilo dalton

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

LM: Lund Malmö.

LMLEM: Lund Malmö masa corporal magra adicional

LXR: Receptor x del Hígado.

MDRD: Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal.

Na: sodio.

NIDDK: Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades digestivas y del Riñón.

NO: Óxido nítrico

PAI - 1: Inhibidor del activador de plaminògeno

PCR: proteína C reactiva

PGE2: Prostaglandina E2

PPAR- $\gamma$ : Receptores activados por proliferadores peroxisomales

PTH: Hormona paratiroidea

ROMK 1: Canal Renal Medular de potasio

RV2: Receptores de Vasopresina V2

SASP: Fenotipo Secretor asociado a la senescencia

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldoterona

TFG: Tasa Filtración Glomerular

TGF-B: Factor de crecimiento transformante beta

TNF $\alpha$ : Factor necrosis tumoral -alfa

TR: Reabsorción tubular

TRPV5: Receptor potencial transitorio de canales de iones

TS: Secreción tubular

VCAM -1: Moléculas de adhesión Intracelular

VDR: Receptor de vitamina D

WNT: Vía señalización del envejecimiento



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Dany Montoya Villalobos, con cédula de identidad 113740613, en mi condición de autor del TFG titulado "Riñón y Envejecimiento, Implicación de la Senescencia renal en la Estimación de la Tasa de Filtración Glomerular"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Introducción

Desde el punto de vista renal, a nivel funcional, los adultos mayores representan la proporción creciente de personas con función renal disminuida, un fenómeno que también podría verse impulsado por el cambio demográfico en curso a nivel mundial. A pesar de este número en aumento de personas adultas mayores con Filtrado glomerular disminuido, las preguntas sobre su causa, progresión y factores de riesgo asociados siguen sin respuesta. (O'Sullivan et al. 2017) (Zhou et al. 2008) (Ebert et al., 2016)

Habrán 72 millones de estadounidenses de 65 años o más, que representan alrededor del 20% de la población para 2030. En China, se estima que el número de personas de 60 años o más será de 374 millones para 2040, lo que comprende 24,8% de la población china. Para 2050, la población mayor de 60 años probablemente superará en número a los menores de 14 años y constituirá dos mil millones de personas en el mundo. (O'Sullivan et al. 2017) (Zhou et al. 2008)

En nuestro país esta situación no es diferente, Costa Rica presenta altos porcentajes de población adulta mayor y disminución en la población de menos de 15 años de edad. Para el 2030, se espera que haya un porcentaje de población adulta mayor de 65 años cercano al 15%, con fuerte tendencia al crecimiento sostenido y continuo para el año 2050. (Martínez, 2015)

Este aumento en la esperanza de vida, justifica conocer sobre los cambios que sufren los diferentes órganos al envejecer; siendo el riñón uno de estos órganos que presentan más modificaciones a nivel funcional, estructural y molecular, por tanto, conocer los diferentes cambios permitirá incluir intervenciones en el abordaje del paciente adulto mayor con deterioro de su función renal y, así poder diferenciar senescencia renal con diagnósticos patológicos que condicionan multimorbilidad y que conlleva a menores oportunidades diagnósticas y terapéuticas en la población mayor.

Por medio de esta revisión, se realizará un abordaje por capítulos; el capítulo 1 consiste sobre los diferentes cambios asociados al envejecimiento renal, mientras que el capítulo 2 abordará los diferentes mecanismos de envejecimiento, y el capítulo 3 sobre la evaluación de la función renal en los adultos mayores.

## Objetivos

### **A. Objetivo principal**

Realizar una revisión de los cambios renales asociados con el envejecimiento que predisponen a una subestimación de la tasa de filtración glomerular.

### **B. Objetivos específicos**

1. Describir los cambios estructurales, funcionales y vasculares que se presentan con el envejecimiento renal
2. Describir los principales mecanismos de envejecimiento renal que predisponen a disminución de la tasa de filtración glomerular en el adulto mayor.
3. Describir los diferentes marcadores endógenos y exógenos de daño renal disponibles, así como su precisión y exactitud en el adulto mayor
4. Identificar cuál método diagnóstico es el más adecuado para el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada en el adulto mayor



## Marco teórico

### 1. Envejecimiento renal

Comprender el envejecimiento renal y distinguirlo de la enfermedad renal secundaria a otras patologías es esencial para la atención individualizada de los adultos mayores. El riñón de los adultos mayores se ve afectado por enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, dislipidemia y aterosclerosis entre otras más, sin olvidar, agresiones esporádicas como infecciones y lesiones por fármacos que por sí mismas, pueden acelerar el proceso “natural” de envejecimiento. (Zhou et al., 2008) (Bolignano et al., 2014)

Este proceso de envejecimiento renal es multifactorial, en el que el género, la raza, los antecedentes genéticos y varios mediadores claves como la inflamación crónica, el estrés oxidativo, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el deterioro de la capacidad de reparación renal y la enfermedad cardiovascular juegan un papel importante. (Bolignano et al., 2014) (Zhou et al., 2008)

El riñón sufre importantes cambios durante el proceso de envejecimiento, que los hacen susceptibles a daño renal ante el mínimo estrés fisiológico, sin embargo, debemos tener claro que en condiciones normales, es decir, sin un estresor fisiológico, este órgano es capaz de hacer frente a las necesidades diarias para regular volumen y mantener un adecuado filtrado glomerular. (Zhou et al., 2008) (Li, 2018)

El envejecimiento renal normalmente se mezcla con una serie de enfermedades, lo que dificulta distinguir las características normales del proceso de envejecimiento, de la morbilidad asociada a la edad. Este fenómeno es bastante común en una variedad de morbilidades y es particularmente relevante en el contexto de diagnóstico de la enfermedad renal crónica en el adulto mayor. (Li, 2018)

Se debe tener muy claro que es un proceso individual, donde encontramos discordantes entre uno y otro paciente, y se debe siempre enfocar la evaluación más allá de la edad cronológica del individuo, siempre de la mano con el conocimiento de los cambios fisiológicos asociados a la edad, para así demarcar un rumbo en todas las evaluaciones de estos pacientes y poder discriminar y dudar sobre la cronicidad de un proceso renal.

## 1.1 Cambios Estructurales y Funcionales

Los cambios estructurales del riñón ocurren a nivel glomerular, tubulointersticial y vascular; estos se pueden subclasificar en microscópicos (confirmados por biopsia renal) y macroscópicos (descritos en tomografía axial computarizada). (Glasscock, Rule, 2016) (Werner et al., 2017)

Dentro de los cambios microscópicos encontramos la nefrosclerosis y la hipertrofia de las nefronas y, entre los cambios macroscópicos tenemos todos los relacionados con volumen cortical, quistes o tumores. (Werner et al., 2017)

### 1.1 a Cambios estructurales microscópicos

#### **A. Nefrosclerosis:**

Según Denic (2016) las principales características de la nefrosclerosis que se pueden encontrar en una biopsia renal incluyen la glomeruloesclerosis (focal y global, pero no segmentaria), la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la arteriosclerosis. Se cree que la arteriosclerosis de las pequeñas arterias renales son las culpables de una lesión isquémica que posteriormente progresa a glomerulo- esclerosis y atrofia tubular como se mencionará más adelante en esta revisión en los cambios vasculares.

Un glomérulo esclerótico es aquel donde se presenta una obliteración global y acelular de los ovillos en forma total o casi total. Dicho esto, se conoce que con la senectud el número de glomérulos disminuye, y también ocurre un cambio en su forma llevando a una disminución en la lobulación y en la longitud del perímetro del ovillo glomerular; esto va estar relacionado al colapso del área total del ovillo.(García Chávez & Jiménez Campos, 2018) (Mora-Gutiérrez et al., 2017)

García Chávez y Jiménez Campos (2018), así como Sturmlechner et al (2016) se refieren a la esclerosis como “enfermedad del podocito”, esto en relación con que no son capaces de aumentar en número y se convierten en un menor porcentaje de población celular por área glomerular. Al aumentar el área que tienen que cubrir se cree que los podocitos podrían desprenderse de la membrana basal, dejando así, una zona descubierta, la cual actuaría como gatillo para el proceso de esclerosis.

Existe la hipótesis sobre la progresiva reducción numérica y funcional asociada a dicha incapacidad de reproducción de los podocitos, lo que conlleva a decline glomerular y deterioro de la integridad de la membrana porosa. (Glassock, Rule, 2016). (Werner et al., 2017)

### **B. Cambios Tubulares**

Los cambios tubulares en el riñón envejecido se caracterizan por una disminución en el volumen y número de los túbulos, así como una disminución de la longitud tubular y un mayor número de divertículos tubulares, especialmente en los túbulos contorneados distales. La atrofia tubular a menudo implica todo el epitelio tubular, presentando además, engrosamiento de las membranas basales tubulares, un aumento del volumen intersticial, fibrosis intersticial y, a veces, incluso presencia de algunas células inflamatorias. La atrofia tubular y la fibrosis intersticial pueden también encontrarse asociadas a inflamación crónica o enfermedad vascular y no solo con el envejecimiento. (Li, 2018) (Glassock, Rule, 2016)

Como consecuencia de la nefrosclerosis y la atrofia de los túbulos correspondientes, se puede explicar la disminución del volumen cortical renal asociado con la edad, de igual manera, se explica la hipertrofia tubular de aquellos glomérulos no alcanzados por la esclerosis, manteniendo así el volumen del parenquima renal al menos hasta la mediana edad. (García Chávez & Jiménez Campos, 2018)

### **C. Hipertrofia de las Nefronas**

La hipertrofia de las nefronas suele ser un mecanismo compensatorio a la glomerulosclerosis antes mencionada. A medida que las nefronas se hipertrofian, dispersan los glomérulos más separados, y por lo tanto, aumentan su volumen y disminuyen su densidad. Se debe señalar, que esta hipertrofia puede acompañar a otras enfermedades como la diabetes mellitus, hiperuricemia y la obesidad. (Denic et al., 2016) (Mora-Gutiérrez et al., 2017)

Según Hommos et al (2017) en un estudio en donantes vivos de riñón, se encontró que la tasa de pérdida de nefronas era levemente menor entre personas sanas con 6200 nefronas por riñón por año. El número medio de nefronas (glomérulos no esclerosados) por riñón disminuyó de 990.000 en personas de 18 a 29 años a 520.000 en personas de 70 a 75 años. Es importante destacar que la pérdida de nefronas con el envejecimiento no se explica por completo por el

aumento de la glomerulosclerosis con el envejecimiento. Menos de un tercio de las nefronas faltantes podría explicarse por la presencia de glomérulos escleróticos globalmente.

### 1.1 b Cambios estructurales macroscópicos

#### A. **Volumen renal:**

Después de los 50 años, el volumen cortical continúa disminuyendo tanto en hombres como en mujeres, mientras que el volumen medular disminuye solo en mujeres y permanece relativamente estable en hombres. La forma principal de documentar estos cambios es por tomografía axial computarizada, sin embargo, la ecografía también es un método muy utilizado. (Denic et al., 2016) (García Chávez & Jiménez Campos, 2018) (Hommos et al., 2017)

La hipertrofia de los túbulos que forman el volumen medular y se adhieren a los glomérulos yuxtamedulares puede explicar el aumento inicial del volumen medular para compensar la esclerosis y la atrofia de los glomérulos superpuestos. (Denic et al., 2016) (Mora-Gutiérrez et al., 2017)

El tamaño renal es dependiente del número y tamaño de las nefronas, mostrando una correlación negativa entre la edad, el número y tamaño glomerular, siendo esta una razón por la cual el peso renal disminuye con el envejecimiento (García Chávez & Jiménez Campos, 2018) (Frassetto et al. 2018 ) **Ver Figura 1**

El volumen renal total disminuye en aproximadamente  $16\text{cm}^3$  por década, aunque la mayor parte de la disminución se produce después de los 60 años. (Denic et al., 2016) (Hommos et al., 2017)

#### B. **Quistes y tumores renales**

Conforme aumenta la edad la aparición de quistes simples, considerados la mayoría de veces como “benignos”, no solamente aumenta su aparición, sino también el tamaño de quistes ya existentes desde la juventud. Estos quistes suelen ser más comunes en hombres que en mujeres. Además de los quistes renales simples, los quistes hiperdensos, los angiomiolipomas, los quistes parapélvicos (debidos a dilataciones linfáticas cerca de la pelvis renal) y las masas o quistes con características de malignidad se asocian con la vejez. (Frassetto et al. 2018) (Hommos et al., 2017)

Es también más frecuente encontrar cálculos parenquimatosos, cicatrices focales corticales y displasia. (Frassetto et al. 2018) (Hommos et al., 2017)

## 1.2 Cambios Vasculares

Los vasos sanguíneos también sufren una serie de cambios caracterizados por un aumento de la deposición en la matriz extracelular, aumento de la proliferación de las células de la íntima en las arteriolas preglomerulares, y un aumento de la derivación intrarenal y capilar que afecta predominantemente a la corteza. Encontramos además una disminución de la efectividad de los agentes vasodilatadores como el péptido natriurético auricular, el óxido nítrico y los aminoácidos, esto de la mano con mayor vasoconstricción por aumento del tono simpático renal (O'Sullivan et al., 2016) (Bolignano et al., 2014)

Las arterias interlobulares en los adultos mayores muestran hiperplasia fibrointimal, una característica que se observa típicamente en pacientes con hipertensión crónica independientemente de la edad. (Bolignano et al., 2014) (O'Sullivan et al., 2016)


Las arterias renales asocian engrosamiento en general y es frecuente que las arterias más pequeñas se vuelvan más tortuosas y con un lumen irregular, afectando la perfusión renal y predisponiendo a falla renal aguda, anormalidades electrolíticas y sobrecarga de volumen (García Chávez & Jiménez Campos, 2018) (O'Sullivan et al., 2016)

Desde la edad adulta hasta la edad de 80 años, el flujo de plasma renal efectivo exhibe una disminución constante. La reducción del flujo plasma se produce principalmente en la corteza renal, mientras que el flujo medular está relativamente bien conservado. (Bolignano et al., 2014) (O'Sullivan et al., 2016).

Para mantener el flujo medular de forma compensatoria en el glomerulo esclerosado, es común la formación de una derivación arterio-venosa, esto entre la arteriola aferente y eferente desarrollando una conexión directa. (Frassetto et al. 2018) (Bolignano et al., 2014)

Figura 1

## Cambios Renales Estructurales

CAMBIOS RENALES ESTRUCTURALES	
MICROSCÓPICOS	MACROSCÓPICOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Glomerulosclerosis</li> <li>Hipertrofia de glomerulos remanentes</li> <li>Fibrosis pericapsular</li> <li>Aumento espesor de la membrana basal glomerular</li> <li>Expansión de la matriz mesangial</li> <li>Fusión irregular de los pedicilios</li> <li>Fibrosis intersticial</li> <li>Arteriosclerosis</li> <li>Reducción en el número de tubulos</li> <li>Hipertrofia tubular</li> <li>Atrofia del epitelio tubular</li> <li>Dilatación tubular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Masa (20-25% entre 30 y 80 años)</li> <li>Peso (10% por década)</li> <li>Longitud (0,5 cm por década &gt; 40)</li> <li>Parénquima (10% por década)</li> </ul> 
Fuente: Realización propia.	

Fuente: Realización Propia.

### 1.3 Cambios Funcionales

Se sabe que la tasa de filtración glomerular (TFG) es baja al nacer y, se acerca a los niveles de los adultos al final de la segunda década de la vida y se mantiene en aproximadamente 140 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hasta la tercera o cuarta década. Posteriormente se habla de un descenso de 8-10 ml/min/ 1,73m<sup>2</sup> por década a partir de entonces (Weinstein & Anderson, 2010) (Gekle, 2017) (Bolignano et al., 2014)

La caída en la tasa de filtración glomerular se debe a reducciones en la tasa de flujo plasmático de los capilares glomerulares y en el coeficiente de ultrafiltración de los capilares glomerulares. Además, una reducción primaria de la resistencia arteriolar aferente y un aumento de la resistencia arteriolar eferente se asocia con un aumento de la presión glomerular y, por lo tanto, una hiperfiltración desfavorable que daña los capilares glomerulares. Probablemente este daño

contribuya a la tendencia a una mayor excreción de albúmina, que sin embargo todavía se encuentra en el rango fisiológico. (Gekle, 2017) (Bolognani et al., 2014)

Se ha especulado por mucho tiempo que la nefrosclerosis y la disminución de la TFG están vinculadas. Sin embargo, esto no explica claramente la disminución de la TFG con el envejecimiento según Denic (2016) y Li (2018)

Desde el punto de vista tubular el manejo del sodio se ve alterado en un riñón envejecido, ya que su reabsorción proximal aumenta y presenta una disminución a nivel distal en el asa de Henle gruesa por menor función del cotransportador Na-K-2Cl. Como consecuencia de esto tenemos un mayor riesgo de depleción de volumen y retención de sal cuando este se encuentra en rangos no óptimos, esto secundario a que el sodio es el principal determinante del volumen extracelular. Esta reserva alterada de la homeostasis del sodio se ve también afectada por una disminución en la actividad del sistema renina-angiotensina aldosterona y posiblemente una resistencia parcial al péptido natriurético auricular. (Gekle, 2017) (Denic et al., 2016) (Li, 2018)

Con respecto al potasio hay una disminución de la actividad de la bomba  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPasa}$  en la nefrona distal y un funcionamiento reducido de la aldosterona. También hay una menor secreción de potasio, así como una respuesta disminuida a la ADH por menos canales de agua (aquaporinas) y una menor expresión de receptores de vasopresina V2 que nos predispone a una menor capacidad para retener agua, esto junto a menor sensación de sed lleva a deshidratación, todo en relación con hipotonicidad medular (Corradino, 2018)

Todos estos cambios renales explican el porqué es tan frecuente encontrar alteraciones electrolíticas en el adulto mayor como hipernatremia o hiponatremia, hiperkalemia o hipokalemia, así como la intolerancia a sobrecarga de sodio y agua en este grupo poblacional en condiciones de estrés fisiológico. (Li, 2018) (Corradino, 2018)

## 2. Mecanismos de envejecimiento renal

Como se ha descrito previamente, las principales características histológicas del envejecimiento renal son la glomerulosclerosis, la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la fibrosis de la íntima arterial. Aunque los riñones de los adultos mayores se ven afectados por enfermedades como la hipertensión, la diabetes mellitus y agresiones esporádicas como infecciones y lesiones por fármacos, parece que el envejecimiento renal se produce en ausencia de enfermedades sistémicas

o locales, que por sí mismas pueden acelerar el proceso 'natural' de envejecimiento. (Zhou et al., 2008)

Los mecanismos que conducen a la fibrosis tanto en el envejecimiento renal como en el daño renal son complejos e involucran múltiples fenómenos patológicos y vías de señalización, como la señalización proinflamatoria / fibrótica, la pérdida de factores renoprotectores (por ejemplo, Klotho y proteínas morfogenéticas óseas), alteraciones vasculares y el estrés oxidativo. (O'Sullivan et al. 2017)

Otero González (2011) describe que existen múltiples factores que están implicados en el desarrollo y progresión del riñón envejecido, nombrando principalmente influencia genética y el daño celular.

El género es considerado un factor importante, está demostrado que el filtrado glomerular disminuye mucho más rápido en el hombre en comparación con las mujeres donde puede ser mucho más lento aún por encima de los 70 años. Esto según Portilla Franco et al (2016) es condicionado por factores como los estrógenos que a través de sus receptores en las células renales, cumplen funciones controvertidas según el receptor que estimulen. Al estimular un receptor alfa, contribuyen al desarrollo de hipertrofia glomerular y esclerosis, mientras, que los receptores beta son considerados renoprotectores. Además, indican que los estrógenos suprimen factores de crecimiento mesangial y la acumulación de matriz mesangial por lo que inhiben la esclerosis mesangial.

Los andrógenos son considerados profibróticos, estimulan la matriz mesangial e inhiben metaloproteinasas. La producción de óxido nítrico en el hombre se ve afectada por la edad como en los pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica ya establecido, mientras que en la mujer es mucho menor el descenso y posiblemente esté condicionado no solo por el descenso de L-arginina en la dieta, sino también por un aumento de la dimetil arginina asimétrica. (Otero González, 2011)

Lo antes descrito es un claro ejemplo que el envejecimiento renal es más que cambios en la función glomerular y tubular, existen otras vías que detallaremos a continuación.



## 2.1 Vías de señalización y estrés oxidativo en el riñón envejecido

### A. Niveles de klotho

Salanova Villanueva et al (2016) describen que Klotho es una proteína transmembrana de 130 kDa que se encuentra predominantemente en el riñón (túbulo distal, proximal y colector), además, lo podemos encontrar en la glándula paratiroidea, plexo coroideo y también a nivel endotelial.

Podemos encontrar 3 formas diferentes:

1-La forma klotho-cut de poca repercusión biológica

2-Forma completa que está unida a la membrana y actúa como correceptor del factor de crecimiento fibroblástico 23

3-La forma secretada

Klotho se identificó originalmente como un gen mutado en una cepa de ratón, que presentaba un síndrome parecido al envejecimiento prematuro. La sobre expresión del gen Klotho prolongó la vida del ratón, lo que sugiere que este gen puede funcionar como un supresor del envejecimiento. (Li, 2018) (Kuro-o, 2018) (Buchanan et al., 2020)

Suele estar regulado principalmente por la señal del receptor activado por proliferadores (PPAR- $\gamma$ ) quién aumenta la síntesis de klotho, pero también el calcitriol puede aumentar su expresión, principalmente en pacientes con enfermedad renal crónica y alto consumo de fósforo. Entre los factores que disminuyen la expresión de esta proteína tenemos el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), el estrés oxidativo y la angiotensina II (a través de sus receptores tipo I y del aumento de la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TACE). En los pacientes con enfermedad renal crónica, es evidente una disminución de forma precoz de klotho, aumentando la susceptibilidad de calcificación vascular al fomentarse la entrada de fósforo a las células del músculo liso, arterioesclerosis, osteoporosis, calcificación ectópica, envejecimiento prematuro, apoptosis y progresión de la enfermedad renal. (Salanova Villanueva et al., 2016) (Kuro-o, 2018) **VER FIGURA 2**

Con el aumento de la edad los niveles de Klotho disminuyen, esto está asociado con una aceleración del proceso de aterosclerosis, así como de la progresión de la enfermedad del riñón como se mencionó previamente. Por el contrario, se ha identificado que las personas con una

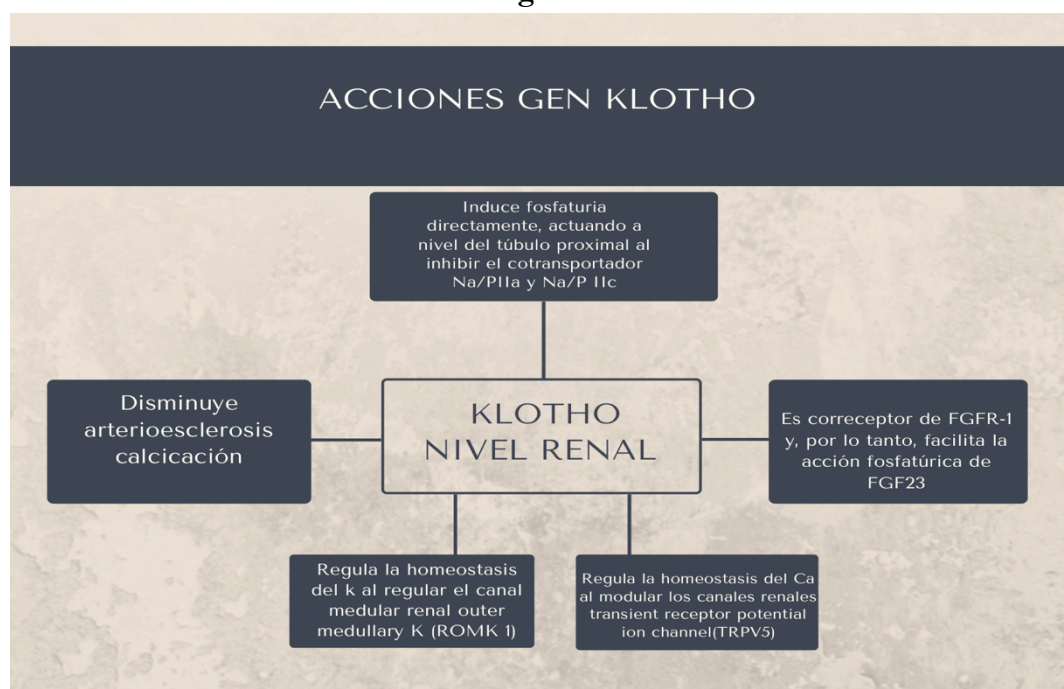
mayor expresión funcional de Klotho tienen una mayor esperanza de vida. (O'Sullivan et al., 2016) (Kuro-o, 2018) (Buchanan et al., 2020) **VER FIGURA 3**

Los múltiples fenotipos de envejecimiento causados por la mutación de esta proteína, están mediados por su acción hormonal a través de su unión a un receptor de la superficie celular y, la represión de las señales de la insulina intracelular por el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1). La inhibición de la señalización de la insulina/IGF-1 por parte de Klotho se asocia con una mayor resistencia al estrés oxidativo. La angiotensina-II podría ser la razón de la disminución de la expresión de Klotho a nivel renal durante el envejecimiento, que podría estar mediada por la inducción del estrés oxidativo. (Kuro-o, 2018) (Buchanan et al., 2020)

Por esto y más es obligatorio conocer de esta proteína cuando se habla de senescencia renal, su destacada implicación en muchas vías y procesos de envejecimiento, como la regulación de la homeostasis del fósforo, la señalización de la insulina y la señalización de Wnt que consiste en una serie de proteínas que regulan aspectos relevantes del metabolismo óseo hacen de Klotho una proteína anti envejecimiento. (Buchanan et al., 2020) (O'Sullivan et al., 2016)

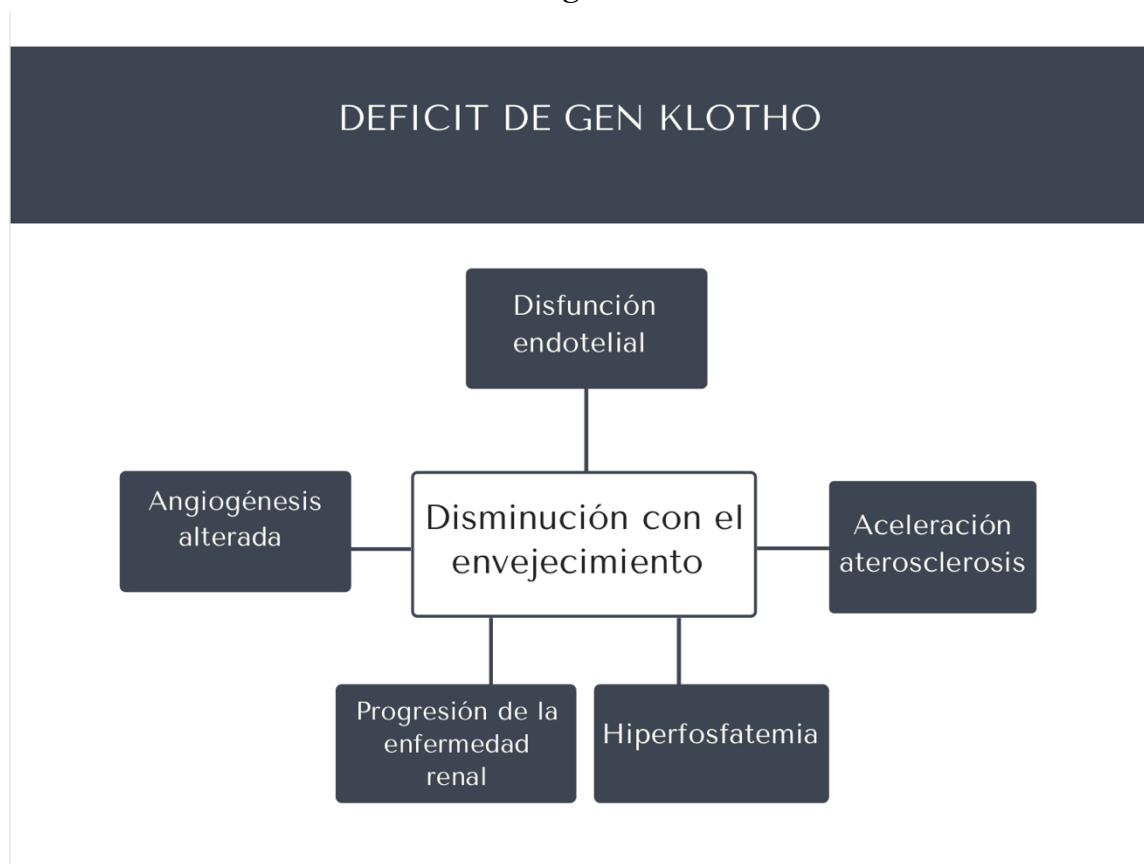
**Figura 2**

**Acciones del gen Klotho**



Fuente: Realización propia.

**Figura 3**  
**Déficit del gen Klotho.**



Fuente: Realización propia

### B. EJE FACTOR CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23 Y GEN KLOTHO

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) es una proteína de 251 aminoácidos y de 32 kDa, sintetizada y secretada por las células óseas, principalmente el osteoblasto. Su acción biológica depende del gen klotho que actúa como su correceptor. Esta proteína también se expresa en otros órganos como el corazón, hígado, glándula tiroides, paratiroides, intestino y músculo esquelético. (Salanova Villanueva et al., 2016) (Drew et al., 2018)

La función del FGF-23 está mediada por la paratohormona (PTH), la vitamina D activa y el gen Klotho. Su interacción regula sus acciones biológicas tanto en hueso, paratiroides, corazón, como riñón. En la **figura 4** se muestra su efecto a nivel renal para efectos de la revisión en curso. (Salanova Villanueva et al., 2016) (Drew et al., 2018) (Buchanan et al., 2020)

Como se describió previamente el FGF-23 actúa como regulador del equilibrio del fósforo y del metabolismo de la vitamina D, un aumento fisiológico de FGF-23 se reconoce cada vez más como una de las anomalías metabólicas más tempranas que se producen en la enfermedad renal crónica y con aumentos observados incluso con la función renal relativamente conservada. Aunque se considera que los aumentos de FGF-23 son una respuesta fisiológica apropiada para mantener el equilibrio normal de fósforo, sus concentraciones elevadas se asocian con mortalidad, episodios cardiovasculares y progresión de daño renal, razón por la cual existe un interés creciente en descubrir nuevos biomarcadores del deterioro de la función renal, particularmente, en descubrir aquellos que pueden proporcionar información pronóstica valiosa en las primeras etapas de la enfermedad renal o en la población general. Dada la asociación entre FGF-23 alto y daño renal, se ha planteado la hipótesis de que FGF-23 es uno de esos biomarcadores. (Drew et al., 2018) (Salanova Villanueva et al., 2016)

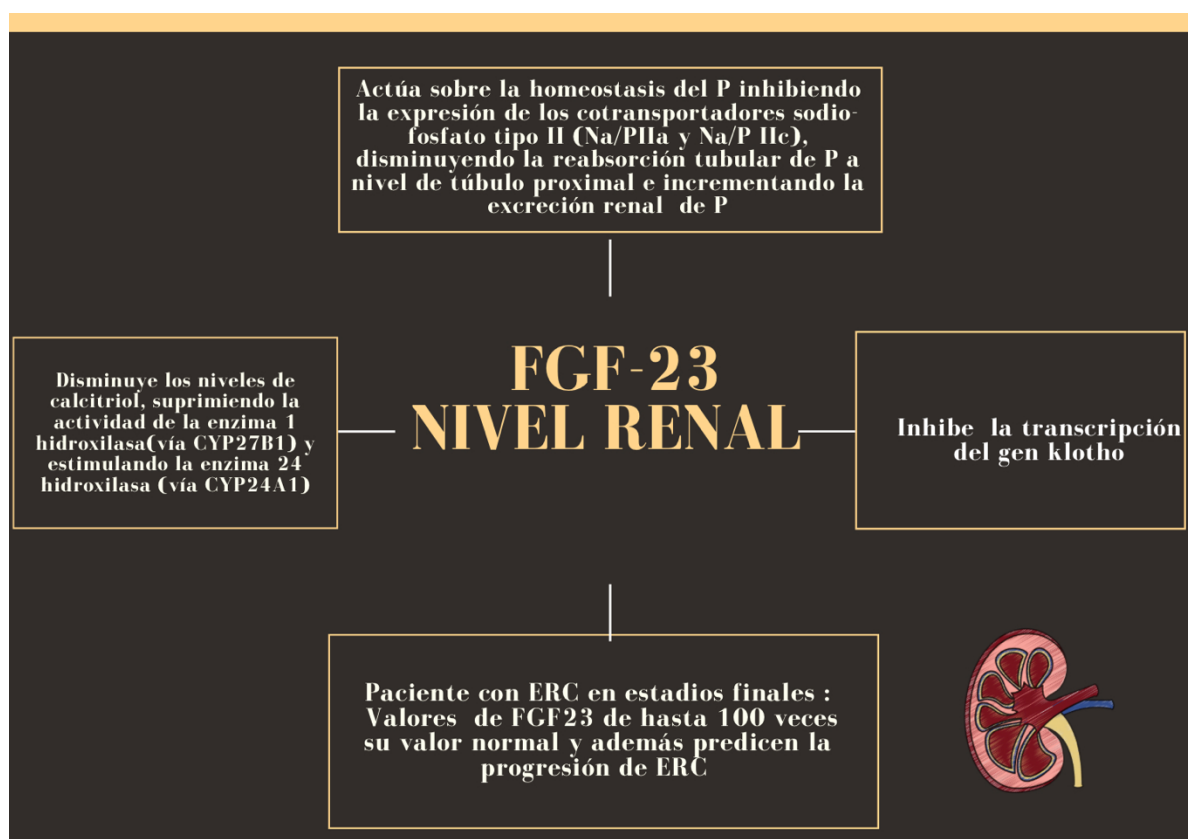
Drew et al. (2018) en su estudio de “Envejecimiento Saludable y Composición Corporal” que correspondía a un cohorte de 2496 adultos mayores con una edad media de 75 años y con buen funcionamiento renal estimado al inicio del estudio, y posteriormente un seguimiento a los 3 años y 10 meses por medio de la medición con cistatina C y con la medición del FGF23 en un ensayo ELISA; mostró como resultado que las concentraciones más altas de FGF-23 no se asociaron consistentemente con la disminución de la función renal o la enfermedad renal crónica incidente en la población anciana que vive en la comunidad, sino que con el ajuste de comorbilidades y la tasa de filtración glomerular (TFG) basal, el FGF-23 puede ser un marcador de la salud o función renal, más que un mediador del daño renal en pacientes sin daño renal moderado a severo.

El metabolismo y la reabsorción del fosfato por el riñón se regula a través de la interacción entre el riñón, el hueso y el intestino, controlada por una red endocrina de regulación cruzada que comprende la PTH, vitamina D, FGF-23 y Klotho, demostrando que el FGF23 aumenta la excreción urinaria de fósforo y suprime indirectamente la absorción intestinal de este a través de la regulación a la baja de la vitamina D3. Si hay una alteración en la vía FGF23- Klotho resultará en hiperfosfatemia y disfunción endotelial, esta hiperfosfatemia progresiva, asociada al aumento de los niveles de FGF23 y la baja expresión de Klotho predispone a progresión de la enfermedad renal y a mayor riesgo cardiovascular. (Buchanan et al., 2020) (Salanova Villanueva et al., 2016)

Entonces, para tener claro cómo funciona este eje, debemos entender que el FGF 23 al detectar niveles altos de fósforo y de calcio (ambos elevados) va a inhibir la PTH, así como la 1 alfa hidroxilasa, esto con el objetivo de evitar la forma activa de vitamina D (1,25 dihidroxicolecalciferol) que en condiciones normales favorece la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal. Al inhibir PTH y forma activa de vitamina D, aseguramos por parte de FGF23 la excreción de fósforo por medio de hiperfosfatemia. La regulación a la baja de klotho en estas condiciones es un mecanismo que no queda muy claro. (Olauson et al., 2014) (Salanova Villanueva et al., 2016)

**Figura 4**

**FGF – 23: Nivel renal.**



Fuente: Realización propia.

## 2.2 Senescencia Celular

Se refiere a una detención permanente del ciclo celular y del crecimiento de células todavía viables y metabólicamente activas, que está mediada tanto por la fase G1 como por la G2 del ciclo celular. Puede iniciarse mediante diversas tensiones celulares a pesar de la presencia de estímulos que inducen el crecimiento. Es un mecanismo de defensa contra el cáncer bien establecido con

beneficios fisiológicos, pero, que también se ha propuesto que desempeña un papel central tanto en el envejecimiento como en las lesiones. (Wei et al., 2020) (Sturmlachner et al., 2016)

La senescencia celular se refiere a un destino irreversible de las células dañadas que es inducido por una variedad de factores estresantes, incluido el final de la vida útil replicativa, los estímulos oncogénicos, el daño del ADN y el estrés mecánico. A diferencia de la apoptosis, que resulta en la eliminación de las células dañadas, la senescencia es un mecanismo celular complejo y multifacético que da lugar a células permanentemente detenidas, pero viables y metabólicamente activas. (Sturmlachner et al., 2016) (Li, 2018)

El p16-Ink4a y p19-ARF son además de supresores tumorales reguladores del ciclo celular y, están implicados en la senescencia celular, el p16-Ink4a inhibe la actividad de las quinasas dependientes de ciclina para fosforilar la proteína del retinoblastoma y da como resultado la detención del ciclo celular. La p19-ARF estabiliza p53 mediante la interacción con la proteína oncogénica murina de doble minuto 2, previene la ubiquitinación y degradación de p53. Esta detención del ciclo celular está mediada por p53 a través de p21Cip1 / WAF1. (Schmitt & Melk, 2017)

Según Wei et al. (2020) la expresión de p16-Ink4a en el riñón aumenta con la edad y, podría encontrarse en una variedad de tipos de células renales, además, su expresión a nivel renal se ha sugerido como un marcador ideal para el envejecimiento y ha demostrado prever el resultado de trasplantes. En el glomérulo humano normal también se ha demostrado su aumento, así como en células mesangiales, células endoteliales y podocitos.

Las células senescentes obtienen fenotipos distintos, que incluyen modificaciones de la cromatina y cambios profundos en la secreción de proteínas que se conocen como fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). El SASP es una característica crítica de los programas de senescencia que favorecen un estado inflamatorio como se describe más adelante en esta revisión. (Li, 2018) (Wei et al., 2020)


Wei et al. (2020) detallan estudios en un modelo de ratón transgénico que expresa la proteína de fusión “FK506-binding-proteine-caspase 8” (FKBP-Casp8) bajo el control de un fragmento mínimo del promotor Ink4a transcripcionalmente activo en células senescentes, estos autores confirmaron mediante este estudio que la inyección de AP20187, que consiste en un dimerizador que activa FKBP-Casp8 para eliminar p16-Ink4a senescente positivo, demostró que el

agotamiento de p16-Ink4a llevó a una reducción de la fibrosis intersticial renal y de atrofia de la nefrona en ratones. También se encontró que las células no sólo prolongan su vida útil, sino que también atenúan la glomeruloesclerosis en el riñón envejecido y disminuyen los niveles de nitrógeno ureico en sangre, lo que indica, que la inhibición de la senescencia proporciona un efecto protector sobre el desarrollo de la fibrosis renal.

La senescencia celular es un proceso multifacético involucrado en diversos procesos fisiológicos y patológicos, incluido el desarrollo embrionario, la regeneración y reparación, la protección contra el cáncer, el envejecimiento y la enfermedad. Podemos encontrar células senescentes que están presentes de forma transitoria (senescencia aguda) estas son beneficiosas, mientras que la señalización prolongada y aberrante lleva a acumulación de células senescentes (senescencia crónica) que altera la función renal y promueve la enfermedad renal. (Li, 2018) (Sturmlechner et al., 2016) **Ver figura 5**

Estas células senescentes crónicas se acumulan en los riñones durante el envejecimiento natural y se han relacionado causalmente con la disminución de la función renal asociada a la edad, sin embargo, la acumulación de células senescentes también ocurre en asociación con varios trastornos renales como enfermedades y daño terapéutico. Las intervenciones terapéuticas que se dirigen a las células senescentes, denominadas senoterapias, tienen el potencial de atenuar la disfunción renal relacionada con la edad, mejorar el resultado de la enfermedad y asegurar el éxito del trasplante de riñón. (Sturmlechner et al., 2016)

**Figura 5**  
**Senescencia renal.**

SENESCENCIA RENAL EN LA EDAD AVANZADA				
Senescencia del desarrollo	Senescencia regeneración y reparación	Senescencia asociada al cáncer	Senescencia asociada enfermedad	CÉLULAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ajusta la organogénesis y el desarrollo embrionario</li> <li>Recluta células inmunitarias.</li> <li>Se encuentra en los túbulos mesonéfricos durante la involución del mesonefros.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PROMUEVE LA REGENERACIÓN DESPUÉS DE UNA LESIÓN (P. EJ., LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN, CICATRIZACIÓN DE HERIDAS CUTÁNEAS)</li> <li>LIMITA LA FIBROSIS (P. EJ., FIBROSIS RENAL DESPUÉS DE UNA OBSTRUCCIÓN URETERAL)</li> <li>PROMUEVE LA FIBROSIS (P. EJ., LESIÓN RENAL AGUDA) • ALTERA LA FUNCIÓN RENAL (P. EJ., LESIÓN RENAL AGUDA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PROTEGE CONTRA LA FORMACIÓN DE CÁNCER AL LIMITAR LA PROLIFERACIÓN CELULAR (POR EJEMPLO, CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES)</li> <li>PROMUEVE LA VIGILANCIA INMUNOLÓGICA</li> <li>PROMUEVE LA PROGRESIÓN TUMORAL A TRAVÉS DE SASP PRO-PROLIFERATIVA E INMUNOSUPRESORA DE CÉLULAS ESTROMALES SENESCENTES</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LESIÓN RENAL AGUDA</li> <li>NEFROPATÍA DIABÉTICA • NEFROPATÍA POR IGA</li> <li>SÍNDROME NEFRÓTICO (NEFROPATÍA MEMBRANOSA, ESCLEROSIS GLOMERULAR SEGMENTARIA FOCAL, ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS)</li> <li>ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA</li> <li>ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA</li> </ul>	<p>AGUDA</p> <p>CRÓNICA</p>

Fuente: Realización propia.

### 2.3 Inflamación Crónica

El envejecimiento es considerado por sí solo como un estado proinflamatorio que se caracteriza por un incremento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleuquinas 6 (IL-6), 1 (IL-1), receptor antagonista y proteína C reactiva (PCR). Es frecuente también encontrar disfunción de células B y T. Las células B generan anticuerpos con menor capacidad antigénica y las células T tienen una mayor producción de IL-17 e IL-16 y menor producción de IL-21 que las células más jóvenes. Con el envejecimiento se presenta una regulación a la alza de citoquinas, moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) o vascular (VCAM-1), también se ha detectado una mayor expresión de VCAM-1, ICAM-1, CXCL-2 y complemento (C1 y C2) en el riñón envejecido. (Otero González, 2011)



Esta inflamación se acentúa aún más por causas multifactoriales que suceden de forma simultánea durante el envejecimiento. La senescencia celular descrita previamente induce por medio de su fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) que las células senescentes afectan a las células vecinas al producir factores pro-fibróticos y proinflamatorios, incluyendo interleucina 6, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), TGF- $\beta$  y factor de crecimiento del tejido conectivo (CCN2 / CTGF), varios de los cuales son considerados marcadores de senescencia. Normalmente, este fenotipo inmunogénico es parte de un mecanismo de defensa del cáncer que permite que las células senescentes sean eliminadas (aclaramiento de células senescentes) por el sistema inmunológico a través de un proceso conocido como vigilancia inmunológica. Sin embargo, un sistema inmunológico deteriorado debido al envejecimiento, enfermedad o terapia inmunosupresora puede hacer que las células senescentes eviten la eliminación y mantengan su actividad metabólica favoreciendo un estado inflamatorio. (Valentijn et al., 2017)

La inflamación crónica o parainflamación (es decir, una respuesta del sistema inmunológico a la homeostasis tisular alterada) da como resultado la acumulación de macrófagos, linfocitos, factores inflamatorios (p. Ej., IL-1, IL-6, TNF) y profibróticos (por ejemplo, IL-4, IL-13, TGF- $\beta$ , colágeno I y IV), que finalmente conducen a fibrosis intersticial reactiva y deterioro de la función renal. Además, el riñón parece perder parte de su capacidad de reparación, debido a una disminución en el potencial proliferativo por ejemplo las células del túbulo proximal, senescencia mejorada, expresión mejorada de inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, p16INK4A, p21), apoptosis mejorada y expresión reducida de factores de crecimiento (por ejemplo, EGF, IGF-1, VEGF). Por tanto, las lesiones menores que se reparan en el riñón más joven se acumularán y contribuirán a la reducción de la reserva funcional en el riñón más envejecido. (Gekle, 2017)

## 2.4 Acortamiento de Telómeros

Los telómeros son complejos de nucleoproteínas en los extremos de los cromosomas que funcionan para preservar la integridad cromosómica, estos complejos están implicados en la patogenia de los trastornos relacionados con la edad. Durante la replicación repetitiva de una célula somática humana, la longitud de los telómeros se acorta gradualmente hasta que alcanza un límite de Hayflick, cuando la célula se detiene y entra en una fase de senescencia replicativa (Kidir et al., 2017) (Wei et al., 2020)

Los estudios en humanos revelaron que la longitud de los telómeros podría reflejar cambios en el desarrollo o envejecimiento. Los adultos mayores demostraron mayores tasas de desgaste de los telómeros que los adultos jóvenes sanos. Esto implica que el envejecimiento en sí y las enfermedades asociadas pueden afectar la longitud de los telómeros. (Wei et al., 2020)

Los telómeros en las células somáticas se acortan con cada división celular, y este desgaste progresivo conduce a telómeros críticamente cortos y senescencia celular. Se cree comúnmente que los telómeros actúan como un reloj mitótico, iniciando la senescencia replicativa cuando los telómeros se vuelven lo suficientemente cortos después de un cierto número de divisiones. (Li, 2018)

La enzima telomerasa es necesaria para el mantenimiento del tamaño y la estabilidad de la longitud de los telómeros. Las células senescentes expresan p16 y p21, inhibiendo la proliferación celular inhibiendo las quinasas dependientes de ciclina. Existe un aumento general en la expresión de p16 en los ancianos en comparación con los individuos jóvenes, particularmente en la corteza renal, aunque esta expresión varía entre diferentes individuos. (Li, 2018)

La telomerasa es un complejo ribonucleoproteico que sirve para enlazar el ADN a los extremos de los cromosomas, proporcionando así una plantilla para la síntesis de ADN. Sin embargo, la división celular repetida que carece de telomerasa da como resultado una erosión progresiva del ADN, una unión protectora reducida y senescencia. Los telómeros ubicados en el extremo de los cromosomas que sirven para prevenir la fusión y degradación de los cromosomas, son sintetizados por la enzima telomerasa. (Wei et al., 2020) (Otero González, 2011) (Li, 2018)

La eliminación de la telomerasa en ratones da como resultado en última instancia una senescencia prematura; y este fenotipo se puede rescatar mediante la activación transitoria de la expresión de la transcripción inversa de la telomerasa, utilizando una construcción de receptor de estrógeno de transcripción inversa de esta enzima. (Wei et al., 2020) (Otero Gonzalez, 2011)

Las células renales no expresan la enzima telomerasa, por lo tanto, en estas células, los telómeros se acortan progresivamente después de cada división celular, un proceso que desencadena la senescencia celular y orgánica. En el riñón humano, el acortamiento de los telómeros aumenta con la edad y es más rápido en la corteza. Los ratones con deficiencia de telomerasa muestran una capacidad proliferativa celular glomerular, tubular e intersticial reducida y una capacidad limitada para recuperarse después de lesiones renales agudas. (Bolignano et al., 2014)

Según el estudio de Kidir et al.(2017) donde se incluyeron 120 pacientes con enfermedad renal crónica entre los estadios II y V según tasa de filtración glomerular ,cada uno de estos grupos compuesto por 30 pacientes de cada etapa y 30 voluntarios sanos, sin enfermedad conocida, se midió la actividad de la telomerasa en células mononucleares de sangre periférica y se correlacionó positivamente con el estadio de ERC, los niveles séricos de creatinina, potasio y parathormona, además se correlacionó negativamente con la tasa de filtración glomerular estimada y el índice de masa corporal (IMC), así como el recuento de niveles de plaquetas y el nivel de calcio sérico. De acuerdo con el análisis de regresión lineal, se concluyó que la actividad de la telomerasa aumenta con el avance de la enfermedad renal y este aumento se asocia con el filtrado glomerular y el índice de masa corporal que se comportan como predictores independientes de alta actividad de telomerasa en pacientes con ERC.

## 2.5 Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un sistema vital del cuerpo humano, se activa cuando hay pérdida del volumen sanguíneo, caída de la presión arterial o bien aumento de la osmolaridad plasmática, esto con el objetivo de mantener la concentración de sodio plasmático, la presión arterial y el volumen extracelular. La enzima renina secretada por el riñón es una proteasa producida por el aparato yuxtaglomerular y actúa sobre el angiotensinógeno presente en la circulación sanguínea y producido en el hígado, generándose así angiotensina I. Al pasar por los pulmones, la angiotensina I se convierte en angiotensina II (A-II) por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). (Patel et al., 2017) (Choudhury & Levi, 2011) (Wei et al., 2020)

Entre las funciones de la A-II tenemos que es el vasoconstrictor más potente del organismo después de la endotelina, la cual a su vez, hace referencia al epitelio que recubre los vasos del sistema circulatorio (endotelio). Estimula la secreción de ADH (hormona antidiurética) por la neurohipófisis (aunque sintetizada en los núcleos supra ópticos y paraventriculares del hipotálamo), esta estimula la reabsorción de agua a nivel renal y produce la sensación de sed. A nivel de la zona glomerular propicia la secreción de aldosterona que es un mineralocorticoide que trabaja aumentando la reabsorción de sodio a nivel renal junto con la mayor excreción de potasio e hidrogenión. Además tiene un efecto sobre el sistema simpático que tiene también un efecto vasoconstrictor. (Paz Ocaranza et al., 2019) (X. C. Li et al., 2017)

Aparte del conocido Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) sistémico, se ha encontrado la producción de múltiples componentes del SRAA en una variedad de tejidos, incluido el riñón. Se ha reconocido que la activación inapropiada del sistema SRAA intrarenal es un mecanismo importante para la hipertensión y la enfermedad renal y hasta la fecha el régimen anti-SRAA representa la terapia fundamental para ambas enfermedades. Este sistema intrarenal se refiere a un sistema autocrino/paracrino local en el riñón que implica acciones tanto dependientes como independientes de la angiotensina. Un sello distintivo de este sistema intrarenal es el alto nivel de angiotensina II intratubular que excede la concentración plasmática. Una fuerte evidencia sugiere que este sistema intrarenal contiene todos los elementos necesarios para generar Angiotensina II, la cual se sintetiza en el túbulo proximal y puede secretarse a la luz tubular o actuar dentro del túbulo proximal. (Yang & Xu, 2017) (Paz Ocaranza et al., 2019)

La complejidad del SRAA intrarenal se deriva de la evidencia que respalda la fuente circulante de componentes de este sistema como lo son la angiotensina, prorenina, renina, angiotensina I y la angiotensina II, que son filtrados por el glomérulo y absorbidos por el túbulo proximal. La captación de angiotensina II circulante por el túbulo proximal está mediada por receptor de angiotensina II (AT1R). (Yang & Xu, 2017) (X. C. Li et al., 2017)

Las vías reguladoras importantes que pueden afectar el SRAA intrarenal incluyen receptor pro renina (PRR), la Wnt/B-señalización de catenina, y la vía PGE2/EP4 en el brazo positivo, y factor de crecimiento fibroblástico 23/Klotho, vitamina D/VDR y LXR en el brazo negativo. El equilibrio entre las vías reguladoras positivas y negativas puede ser un determinante importante de la actividad del SAR intrarenal. (Yang & Xu, 2017) (X. C. Li et al., 2017) (Wei et al., 2020) **Ver figura 6**

La angiotensina II tiene una variante de efectos hemodinámicos y no hemodinámicos en el riñón que afectan la presión de filtración y el transporte de agua y sodio tubular proximal. También afecta el crecimiento tubular y glomerular, la síntesis de NO, la inmunomodulación, la inducción del factor de crecimiento, el estrés oxidativo, la inflamación, la migración celular, la apoptosis y la acumulación de proteínas en la matriz extracelular. (Patel et al., 2017) (Yang & Xu, 2017) (X. C. Li et al., 2017)

Todos estos factores pueden afectar la glomerulosclerosis renal y fibrosis tubulointersticial. La vasoconstricción arteriolar eferente preferencial de nefronas más viejas que depende de

angiotensina II mantiene una presión de filtración adecuada; sin embargo, este efecto también podría aumentar la hipertensión intraglomerular y la glomerulosclerosis. Además, la angiotensina II incita la transcripción de TGF $\beta$  colágeno IV, así como la afluencia de monocitos-macrófagos y expresión de ARNm y proteínas de la quimiocina 5 del complemento. La angiotensina II inhibe el NO, lo que conduce a la transcripción de la quimiocina proinflamatoria y la proteína quimio atrayente de monocitos 1, que promueve la fibrosis y estimula el inhibidor del activador del plasminógeno endotelial para aumentar la acumulación de proteínas en la matriz extracelular. (Choudhury & Levi, 2011) (Wei et al., 2020)

Según Wei et al. (2020) los estudios han confirmado que los inhibidores del SRAA, incluidos los I-ECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1a (AT1aR), disminuyen la disfunción mitocondrial relacionada con la edad y la inducida por hipertensión.

Yang y Xu (2017) han descrito una activación inapropiada de SRAA intrarenal en una variedad de modelos animales de enfermedad renal, como una respuesta inicial a la hipoperfusión y un importante impulsor de la progresión de la enfermedad. La regulación al alza de múltiples componentes de SRA generalmente se detectó en ausencia de aumento de Angiotensina II plasmática. Se ha demostrado que la angiotensina urinaria es un fuerte predictor de la actividad del SRA intrarenal y de lesión renal tanto en estudios clínicos como en animales.

Figura 6

## Sistema renina angiotensina aldosterona



Fuente: Realización propia.

## 2.6 Señalización WNT

La cascada de señales de Wnt es una vía de desarrollo conservada evolutivamente que regula la embriogénesis, la reparación de lesiones y la patogénesis de las enfermedades humanas. Está bien establecido que los ligandos Wnt transmiten su señal a través de mecanismos canónicos, dependientes de  $\beta$ -catenina y no canónicos, independientes de  $\beta$ -catenina. La creciente evidencia ha revelado que la señalización de Wnt juega un papel clave en el control de la nefrogénesis temprana y está implicada en el desarrollo de varios trastornos renales. (Wang et al., 2018) (Zuo & Liu, 2018) (Z. Li et al., 2017)

El desarrollo normal del riñón requiere comunicaciones célula-célula complejas y precisas, en las que la señalización Wnt es uno de los principales mediadores. En las últimas décadas han revelado que la señalización de Wnt es indispensable no solo en la nefrogénesis normal sino también en la reparación y regeneración renal tras lesión renal aguda, así como en la evolución de diversas lesiones renales crónicas caracterizadas por fibrosis tisular e insuficiencia renal. La señalización de Wnt tanto canónica como no canónica es fundamental para la inducción de la yema ureteral (evaginación de la pared del conducto mesonéfrico, cerca de su

desembocadura con la cloaca), la formación de nefronas y la maduración. La desregulación de la señalización de Wnt está implicada en una amplia variedad de trastornos renales que van desde la fibrosis, la formación de quistes, la proteinuria hasta el desarrollo de tumores. (Wang et al., 2018) (Zuo & Liu, 2018) (Chen et al., 2018) **Ver figura 7**

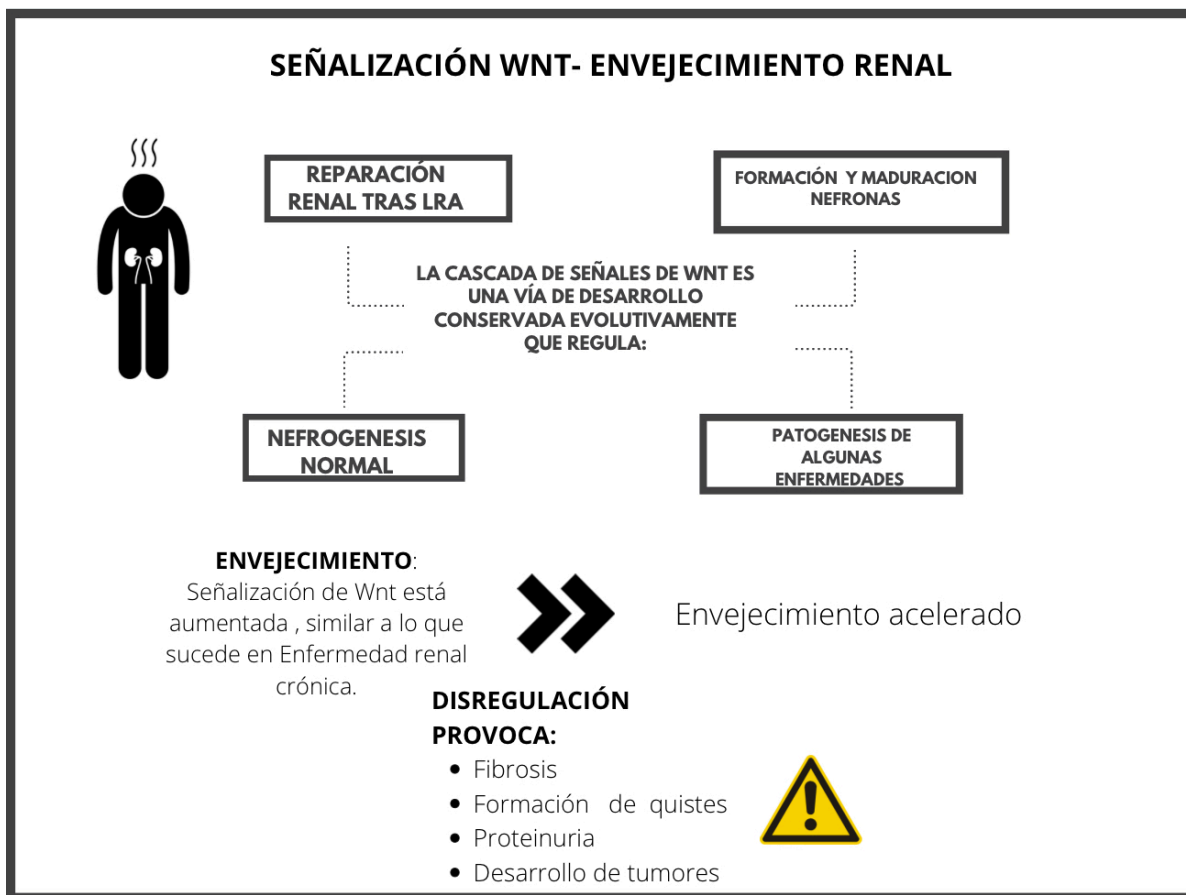
El envejecimiento está muy asociado con la progresión de la fibrosis renal. Entre varios determinantes, la disfunción mitocondrial juega un papel importante en el envejecimiento. En un modelo de ratón de envejecimiento establecido, dickkopf 1, un inhibidor de Wnt más específico, y el antioxidante mitoquinona dirigido a las mitocondrias restauraron la masa mitocondrial y atenuaron la senescencia tubular y la fibrosis renal. Resultados indican que la señalización de Wnt /  $\beta$ -catenina / SRA media la fibrosis renal relacionada con la edad y está asociada con la disfunción mitocondrial, es por esta razón que la inhibición de esta señalización podría retrasar la aparición de fibrosis y la disfunción mitocondrial relacionada con la edad. (Miao et al., 2019) (G. Zhou et al., 2019)

Se ha informado que la señalización de Wnt está aumentada en el riñón envejecido. Y la señalización de Wnt aumenta en el riñón en modelos de envejecimiento acelerado. Los pacientes con ERC tienen un fenotipo común de envejecimiento prematuro, incluyendo hipogonadismo, atrofia de la piel, osteopenia y deterioro cognitivo. Es importante destacar que la señalización de Wnt está sobre expresada en todos los modelos animales de ERC y trastornos renales humanos, esto sugiere que la señalización de Wnt puede jugar un papel esencial en el envejecimiento renal que puede ser compartido con la ERC. (Chen et al., 2018) (Miao et al., 2019)

La activación disregulada de Wnt /  $\beta$ -catenina se asocia con el desarrollo y progresión de lesiones fibróticas renales después de una lesión. Se inducen Wnt y se activa la  $\beta$ -catenina en varios modelos de enfermedad renal crónica experimental en animales y en nefropatías humanas. Hallazgos recientes indican que el receptor pro (renina) es un amplificador de Wnt /  $\beta$ -catenina al actuar como un objetivo aguas abajo y un componente obligatorio para su transducción de señales. El bloqueo genético de la secreción de Wnt de una manera específica con el tipo de célula, descubre el epitelio tubular renal como la principal fuente de ligandos de Wnt en la ERC. Es decir la inhibición dirigida de Wnt /  $\beta$ -catenina puede mejorar las lesiones fibróticas renales en entornos preclínicos y se ha planteado como potencial terapéutico en el tratamiento de la enfermedad renal fibrótica. (Zuo & Liu, 2018) (Z. Li et al., 2017) (G. Zhou et al., 2019)

Figura 7

## Señalización WNT



Fuente: Realización propia.

### 3. Evaluación de la función renal en adultos mayores.

El diagnóstico de enfermedad renal crónica tanto en jóvenes como en personas mayores está definido por la TFG, en las guías se menciona que la presencia de al menos tres meses de una TGF menor a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> acompañada de anomalías estructurales evidenciadas por estudios de imagen o bien, en una biopsia renal junto con anomalías funcionales como la presencia de albuminuria, cambios en el sedimento urinario y alteraciones electrolíticas que conlleven a implicaciones en la salud del individuo definen el diagnóstico de ERC. Las guías KDIGO del año 2012 clasifican los estadios de esta enfermedad tomando en cuenta la TFG y la albuminuria, para así poder definir estadios que van de la etapa I a la etapa V según TFG y con la albuminuria y creatinuria en categorías I, II y III, orientando el riesgo relativo para 5 eventos como lo son la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal. (Mora-Gutiérrez et al., 2017) (Gorostidi et al., 2014) (Official Journal Of The International Society Of Nephrology, 2012)



La progresión de la enfermedad renal varía de una persona a otra, en el adulto mayor, por su multimorbilidad, es frecuente que esta progresión se acelere por la presencia de proteinuria, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cerebro vascular, anemia y tabaquismo, progresando en un período más corto de tiempo. (Mora-Gutiérrez et al., 2017) (Gorostidi et al., 2014)

Entre las funciones del riñón tenemos las funciones excretoras, endocrinas y metabólicas. La TFG es un ejemplo de función excretora, y es aceptada ampliamente como un buen índice general de función renal, esto porque generalmente se reduce después de un daño estructural generalizado y la mayoría de las otras funciones renales disminuyen en paralelo con este marcador. No obstante, no son solo de las funciones del riñón, si no también participa en mantener la homeostasis del medio interno por medio de la reabsorción y eliminación de agua y solutos o la regulación del equilibrio ácido-base, por tanto, la ERC se caracteriza por una pérdida progresiva e irreversible de todas estas funciones que en muchos adultos mayores no van de la mano con una disminución de TFG. (Gaytán Muñoz et al., 2019) (Ariev et al., 2019) (Heras & Fernández-Reyes, 2016)

Como se describió previamente en esta revisión, a partir de la tercera y cuarta década de vida encontramos un descenso de 8-10 ml/min/ 1,73m<sup>2</sup> por década del filtrado glomerular, lo que conduce a muchos médicos a diagnósticos de enfermedad renal que posteriormente conlleva a limitación terapéutica. Este corte de TFG menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se ha asociado a mayor morbilidad cardiovascular, aumento de la mortalidad y aparición de enfermedad renal terminal, sin embargo, no queda claro en qué circunstancias, tomando en cuenta que hay adultos mayores no hipertensos, no diabéticos y sin otras enfermedades asociadas que tendrán un FG menor al corte antes descrito que los condicionará a un diagnóstico por sospecha de riesgo de enfermedad renal terminal. (Weinstein & Anderson, 2010) (Álvarez Gregori & Macías Núñez, 2014) (Ariev et al., 2019)

Es posible que el diagnóstico de enfermedad renal crónica en adultos mayores basado únicamente sobre la disminución de la TFG sea un enfoque inadecuado y promueva una especie de “edadismo nefrológico”, razón por la cual, no existe un método adecuado y aceptado para evaluar la TFG en los adultos mayores. Se describirán métodos de cálculo del TFG relativamente nuevos como BIS1, BIS2, FAS, HUGE, así como de los ya conocidos como la CKD EPI, MDRD, CG en el

adulto mayor, así también, de cuál marcador de función renal es el más adecuado en el adulto mayor. (Ariev et al., 2019)

### **3.1 Medición de la TFG**

El proceso fisiológico de crear un ultrafiltrado de sangre a medida que fluye a través de los capilares glomerulares hacia la cápsula de Bowman por unidad de tiempo es conocido como TFG, inicialmente, la TFG es el producto del número de nefronas multiplicado por la tasa de filtración glomerular media de una sola nefrona. Entre sus determinantes se incluyen factores hemodinámicos dentro de la red capilar glomerular y las propiedades de la pared capilar. (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Raman et al., 2017) (Levey & Inker, 2017)

Se debe tener presente que numerosas afecciones fisiológicas y patológicas causan variabilidad entre un individuo y otro, incluida la hora del día, la ingesta de proteínas dietéticas, el ejercicio, la edad, el embarazo, la composición corporal, la hiperglucemia, el uso de fármacos antihipertensivos, el exceso o el déficit de líquido extracelular, y una lesión renal aguda o bien, alguna entidad crónica ya establecida, y si agregamos a todo estos factores, los propios del envejecimiento como los cambios estructurales, funcionales y moleculares, se debe ser aún más cuidadosos con el cálculo en esta población en estudio y, buscar la fórmula que más se ajuste a los adultos mayores. (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Raman et al., 2017) (Levey & Inker, 2017)

Al no poder medir directamente la TFG en humanos, se debe utilizar medidas de depuración o bien, los marcadores de filtración renal que ya se utilizan en la práctica clínica diaria. Estos solutos pueden ser exógenos o endógenos y son eliminados por medio del filtrado glomerular y van estar sujetos a sesgos sistemáticos que pueden diferir de la TFG verdadera. (Raman et al., 2017) (Levey & Inker, 2017)

El estándar de oro es el aclaramiento urinario de inulina, mediante el cual se comparan otros métodos de aclaramiento y marcadores de filtración. La medición de la TFG con inulina fue descrita por Homer Smith y una de sus principales limitantes es su costo, su dificultad de disolver y mantener en solución, así como un suministro muy limitado. (Raman et al., 2017) (Levey & Inker, 2017)

Estimar la TFG mediante niveles séricos de marcadores de filtración endógenos ha permitido realizar una evaluación de la TFG sin requerir la administración de marcadores exógenos, así como de dejar de requerir mediciones de aclaramiento. (Raman et al., 2017) (Levey & Inker, 2017)

### 3.2 Aclaramiento Urinario

Se refiere a la eliminación del marcador del plasma por excreción urinaria y se puede calcular como  $CL:U * V / P$ , donde U es la concentración urinaria y V es la tasa de flujo urinario. La excreción urinaria de una sustancia va depender de la carga filtrada, la secreción tubular (TS) y la reabsorción tubular (TR). (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Raman et al., 2017) (Levey & Inker, 2017)

Los marcadores ideales son aquellos que se filtran pero no se secretan ni se reabsorben por los túbulos, se les llama ideales porque su aclaramiento urinario puede usarse como una medida de la TFG. Existen otros tipos de marcadores que se filtran y se secretan, acá vamos a encontrar casos donde el aclaramiento urinario excede la TFG; y para los marcadores que se filtran y reabsorben el aclaramiento urinario es menor que la TFG. (Levey & Inker, 2017) (Raman et al., 2017)

Para una adecuada medición del aclaramiento urinario se debe realizar una recolección de orina cronometrada. El protocolo clásico de Homer Smith utilizó una infusión intravenosa continua para lograr un estado estable y un cateterismo vesical con múltiples recolecciones de orina cronometradas; se han planteado otros protocolos como por ejemplo la administración en bolo o Subcutáneo del marcador, sin embargo, no se logra obtener niveles plasmáticos adecuados, así también se ha utilizado vaciado espontáneo de la vejiga en lugar del sondaje vesical, pero esto se ha asociado a errores en la determinación. (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Levey & Inker, 2017)

Cuando se utilizan marcadores endógenos no es necesario la infusión del marcador, lo que si se debe tener presente es que la concentración plasmática sea lo más constante durante la recolección de orina, si es así, con una muestra de sangre única y una orina cronometrada será suficiente, pero en condiciones donde esta concentración plasmática no es constante como en pacientes con diálisis, lesión renal aguda o crónica, se deben tomar varias muestras de sangre para

poder obtener un promedio de su concentración en plasma. (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Raman et al., 2017)

En la práctica clínica el aclaramiento de creatinina se puede obtener mediante la medición directa de creatinina en una orina de 24 horas, este método presenta muchas limitantes debido a que depende del estado de hidratación del paciente, una recolección adecuada y las variantes que afectan la concentración de creatinina en orina como la reabsorción y secreción tubular. Otra forma de medición es el cálculo con las ecuaciones que nos brindarán un valor estimado del AEC. (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016)

### 3.3 Estimación De La Tasa Filtración Glomerular Con La Medición De Marcadores Endógenos En Suero

En la práctica diaria este es el método que más comúnmente se utiliza para calcular la TFG aproximada de un paciente, se realiza de forma rutinaria cuando se indica un medicamento determinado para el cálculo de su dosis según la función renal de cada paciente. Esto se lleva a cabo a través de la medición de los niveles séricos de marcadores de filtración endógenos y sin necesidad de calcular el aclaramiento. (Raman et al., 2017) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016)

Cuando se realiza esta medición se debe tener en cuenta que así como existen determinantes de la TFG como la presión hidrostática glomerular (60mmhg), la presión coloidosmótica glomerular (32mmhg) y la presión en la cápsula de Bowman (18mmhg), existen los no determinantes de la TFG como se describe en la **figura 8** y que van influir y alterar la precisión al estimar el filtrado glomerular. (Raman et al., 2017)

Las ecuaciones de estimación son de regresión y estiman el nivel de TFG a partir de concentraciones plasmáticas de marcadores de filtración endógenos y variables demográficas y clínicas como sustitutos de los no determinantes del FG que no son medidos. Estas ecuaciones o fórmulas que conocemos proporcionan una estimación más precisa de la TFG que la concentración plasmática sola, pero se debe comprender que no son exactas y se deben interpretar bajo esta condición, tomando en cuenta cambios según edad, raza, etnia, y la presencia o no de otras enfermedades. (Raman et al., 2017) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016)

### 3.4 Marcadores De Filtración Glomerular

Un marcador exógeno ideal es aquel que se filtra libremente por los glomérulos, se excreta en la orina sin reabsorción o secreción tubular y no tiene efectos sobre la TFG. Entre los candidatos se deben tener en cuenta todos aquellos solutos que tengan un peso molecular inferior a 20.000 daltons, que no se unan a las proteínas plasmáticas y que sean filtrados libremente por los glomérulos. Como hemos mencionado previamente la inulina sigue siendo el "estándar de oro" para su uso en las mediciones de aclaramiento, otros marcadores exógenos son el iotalamato, el iohexol, el ácido etilendiaminotetraacético y el ácido dietilentriaminopentaacético, que a menudo son quelados con radioisótopos para facilitar su detección. (Zou et al., 2020) (Wang et al., 2021)

Entre los marcadores endógenos contamos con la creatinina y urea, así como la cistatina C, que es una proteína de bajo peso molecular. Estos marcadores suelen filtrarse por el glomérulo a la orina, pero, presentan secreción tubular o reabsorción tubular renal, por lo se pueden evaluar comparando su aclaramiento urinario con el filtrado glomerular utilizando marcadores de filtración exógenos, además la eliminación extrarenal de estos marcadores endógenos se puede evaluar comparando su tasa de excreción urinaria con su tasa de generación. (Zou et al., 2020) (Wang et al., 2021)

### 3.5 Marcadores Endógenos

#### A. Creatinina

Se identificó por primera vez en 1847 y se propuso como marcador de filtración en el año de 1926. Se deriva del metabolismo de la fosfocreatina en el músculo, así como de la ingesta dietética de carne o suplementos de creatina. La generación de creatinina es proporcional a la masa muscular, lo cual es un inconveniente en el adulto mayor, en el que en la mayoría de los casos está comprometida y pone en duda su uso clínico en esta población. (Heras & Fernández-Reyes, 2016) (Freidin et al., 2019)

La creatinina puede estimarse a partir de la edad, el sexo, la raza y el tamaño corporal, pero muchos otros factores pueden afectar su generación. Se sabe que la producción de creatinina disminuye progresivamente con la edad por lo antes mencionado, sospechar de un diferente manejo tubular de la creatinina, algo a lo que no se le ha prestado atención, pero, que la literatura así lo sugiere (Heras & Fernández-Reyes, 2016) (Freidin et al., 2019)

La creatinina se distribuye en el agua corporal total, es secretada por los túbulos, no se une a las proteínas, se filtra libremente a través del glomérulo, y es secretada por los túbulos. Varios medicamentos, como cimetidina, trimetoprim y el fenofibrato pueden inhibir competitivamente la secreción de creatinina, lo que lleva a un aumento de la concentración de creatinina sérica sin efecto sobre la TFG. (Freidin et al., 2019) (Levey & Inker, 2017)

Es importante destacar que también está contenida en las secreciones intestinales y puede ser degradada por bacterias. La eliminación gastrointestinal de creatinina aumenta a niveles más altos de creatinina sérica, pero, puede reducirse por cambios en la flora intestinal debido al uso de antibióticos lo cual es clínicamente difícil de identificar y diferenciar de un aumento causado por la inhibición de la secreción de creatinina o disminución de la eliminación extrarenal a la causada por una disminución de la TFG especialmente en aquellos pacientes con una TFG baja de base. (Levey & Inker, 2017)

Por todo lo anterior, pequeños aumentos de la creatinina en sangre en los adultos mayores reflejan un mayor descenso del filtrado glomerular que el mismo aumento de la creatinina plasmática en personas jóvenes. Parece claro que este marcador endógeno no es el más adecuado para medir TFG en el adulto mayor, pero por su facilidad de medición, su bajo costo y la amplia disponibilidad de análisis es de los más utilizados (Freidin et al., 2019)

## B. Cistatina C

Se identificó por primera vez en 1979 y se propuso como marcador de filtración en 1985. Es una proteína de 122 aminoácidos, tiene un tamaño de 13 kDa y es producida por todas las células nucleadas humanas y distribuidas por todo el líquido extracelular. Es filtrada de la sangre a través del glomérulo, además es reabsorbida en un 99% por las células tubulares proximales. La independencia de la cistatina C de factores como la edad, el sexo, la raza y la masa muscular hace que sea un mejor biomarcador en pacientes geriátricos y pediátricos que tienen tanta modificación en la composición muscular. Fumar, la inflamación, la adiposidad, enfermedades de la tiroides y ciertas neoplasias malignas pueden alterar la medición con cistatina C (Ferguson et al., 2015) (Bargnoux1 et al., 2019) (Pasala & Carmody, 2016) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016)

Desde el punto de vista de salud pública y epidemiología se ha demostrado que usar la cistatina C como complemento de la creatinina sérica permite estimar el riesgo con mayor exactitud de resultados adversos, así como un diagnóstico más claro de pacientes con deterioro leve a moderado de la TFG. Sin embargo, existe la desventaja del costo de uso de la Cistatina C, la cual puede ser 12 veces mayor con respecto al uso de creatinina. (Ferguson et al., 2015) (Bargnoux1 et al., 2019) (Pasala & Carmody, 2016) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016)

Actualmente se mantiene en investigación otros marcadores que puedan ser alternativas a la creatinina sérica y la cistatina C como la beta-2-microglobulina (B2M) y la proteína traza beta (BTP) que son proteínas séricas de bajo peso molecular que se someten a un manejo renal similar a la cistatina C. Algunos estudios de cohortes utilizando CKD EPI con estos marcadores en pacientes con diagnóstico de ERC mostraron que estas ecuaciones no fueron más precisas que la CKD EPI con creatinina y Cistatina, pero, estuvieron menos influenciadas por la edad, el sexo y la raza que la creatinina y menos influenciadas por la raza que la cistatina C. (Wang et al., 2021) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016)

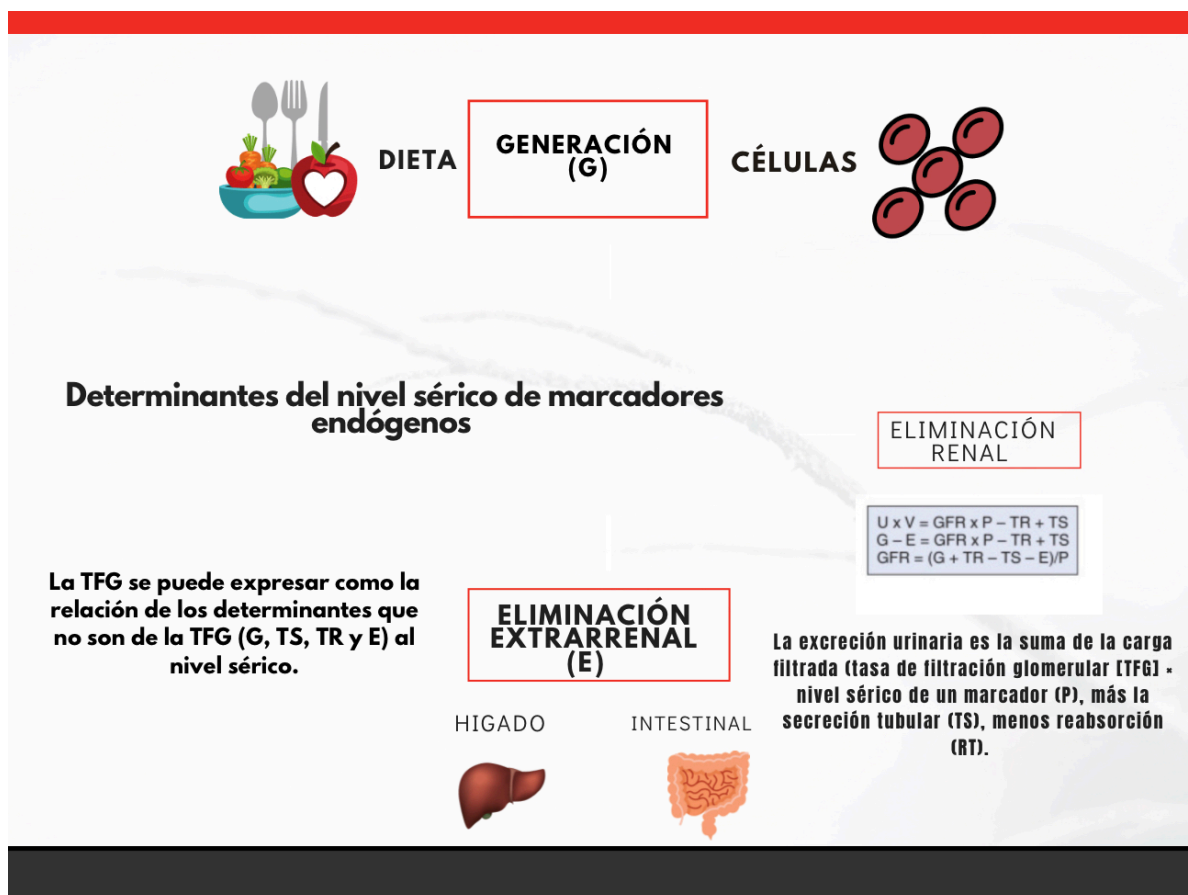
### C. ¿Creatinina sérica o Cistatina C?

Todas las ecuaciones están limitadas por la variación en los determinantes no relacionados con la tasa de filtración glomerular, estos van a variar la concentración plasmática y por esta razón se debe tomar en cuenta factores como la generación (células y dieta), la secreción y reabsorción tubular, así como la eliminación extrarenal (intestino e hígado) que van a modificar la concentración plasmática de marcadores como la creatinina sérica. Entonces, ninguna de estas ecuaciones funcionará bien en pacientes con niveles extremos de generación de creatinina, como por ejemplo amputados, individuos muy grandes o pequeños, pacientes con afecciones de desgaste muscular o personas con niveles altos o bajos de ingesta de carne en la dieta. Se debe tomar en cuenta que la dieta cambia según las diferencias raciales y étnicas, así como la composición corporal, es por esto que es poco probable que las ecuaciones desarrolladas en un grupo racial o étnico sean precisas en poblaciones multiétnicas. (Zou et al., 2020) (Wang et al., 2021) **ver figura 9**

Decir que la tasa de filtración glomerular medida con Cistatina C es más precisa que la calculada con creatinina sérica no es correcto, se ha demostrado que la combinación de ambos marcadores da como resultado una estimación más precisa en poblaciones con diagnóstico o sin diagnóstico de enfermedad renal. (Zou et al., 2020) (Bargnoux1 et al., 2019) (Wang et al., 2021) **Ver figura 9**

Figura 8

## Determinantes del nivel sérico de marcadores endógenos



Fuente: Realización propia.



**Figura 9**  
**Marcadores de filtrado glomerular**

Fuente: Realización propia.

<b>MARCADORES DE FILTRADO GLOMERULAR</b>		
<b>CREATININA</b> *Identificada 1847 *Uso como marcador 1926	<b>CISTATINA C</b> *Identificada 1979 *Uso como marcador 1985	<b>EXÓGENOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Es un producto final de 113-Dalton del catabolismo muscular</li> <li>-Puede estimarse a partir de la edad, el sexo, la raza y el tamaño corporal</li> <li>-<b>Ventajas:</b> Incluyen su facilidad de medición y el bajo costo</li> <li>-<b>Desventajas:</b> Depende de la dieta, masa muscular, eliminación extra renal, fármacos que disminuyen TFG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Proteína de 122 aminoácidos con un peso molecular de 13 kd</li> <li>-Se produce en todas las células nucleadas y se distribuye en el líquido extracelular</li> <li>-<b>No se afecta</b> por factores como la edad, el sexo, la raza y la masa muscular. Esto hace que sea un mejor biomarcador en pacientes geriátricos</li> <li>-<b>Puede afectar su medición</b> Fumado, inflamación, adiposidad, enfermedades de la tiroides, ciertas neoplasias malignas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inulina (Estándar de oro)</li> <li>-Iotalamato</li> <li>-El iohexol</li> <li>-El ácido etilendiaminotetraacético</li> <li>-El ácido dietilentriaminopentaacético</li> </ul>

Fuente: Realización propia.

### 3.6 Fórmulas disponibles para medir la tasa de filtración glomerular.

Fórmulas como la Cockcroft - Gault, la MDRD y la CKD-EPI son calculadas a partir de marcadores endógenos como la creatinina y la cistatina C para hacer su respectiva estimación, esto sin tomar en cuenta los cambios que suceden con estos marcadores en la población adulta mayor en general. Utilizar marcadores exógenos como la inulina es más laborioso y costoso lo cual limita su uso. (Heras & Fernández-Reyes, 2016) (Delanaye et al., 2014) (Wang et al., 2021)

Entre las ecuaciones que se basan en creatinina sérica se ha buscado realizar una estandarización de las mismas incluyendo la edad, el sexo, la raza y el tamaño corporal como sustitutos de la generación de creatinina marcada por la dieta y la masa muscular, a pesar de esto estas fórmulas presentan sesgo entre una y otra población y pueden ser imprecisas.

### A. Ecuación de Cockcroft-Gault (CG)

Esta fórmula utiliza la edad, el peso, sexo y la creatinina sérica para el cálculo del aclaramiento de creatinina en ml/min. Fue desarrollada en 1973 por Donald William Cockcroft junto a Matthew Henry Gault en el servicio de nefrología del Hospital de veteranos Queen Mary en Montreal, y publicada posteriormente en 1976. Fue medida a través un ensayo de picrato alcalino con desproteinización, donde la población en estudio incluyó a 249 hombres blancos (18 a 92 años) de los Estados Unidos con un aclaramiento de creatinina medio de 73 ml /min. Se realizó un factor de ajuste para las mujeres, basado en un 15% menos de generación de creatinina debido a una menor masa muscular. (Griffin et al., 2020) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) **Ver figura 10**

Entre sus principales desventajas y limitaciones es que calcula el aclaramiento de creatinina en lugar del filtrado glomerular, esto se convierte en un problema cuando se utilizan ensayos de creatinina sérica estandarizados, ya que sobrestima la TFG, sin embargo, en pacientes mayores de 80 años exagera el descenso de la TFG. (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Griffin et al., 2020)

Al usar el peso puede subestimar el aclaramiento de creatinina en personas obesas o edematosas, y no cuenta con una variable de raza, por lo que suele subestimar la TFG en afroamericanos. Al utilizar métodos de ensayo más antiguos, dificulta además su calibración con métodos de ensayo más nuevos. (Levey & Inker, 2017)

**Figura 10 Ecuación de Cockcroft Gault**

**Ecuación de Cockcroft-Gault**

**Calculation of estimated clearance according to the Cockcroft-Gault formula\*:**

$$\frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{ideal weight (kg)}}{([\text{creatinine (mg/dl)}] \times 72)}$$

\* For women, multiply by 0.85

Fuente: Realización propia.

## B. Ecuación del estudio MDRD (Modificación de la dieta en la enfermedad renal)

Se desarrolló en 1999 e incluyó a 1070 hombres y mujeres de los Estados Unidos previamente diagnosticados con ERC (TFG media de 40ml /min/ 1,73 m<sup>2</sup>), observó los efectos de la restricción de proteína en la dieta y el control estricto de la tensión arterial en la progresión de ERC.(Levey & Inker, 2017) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016)

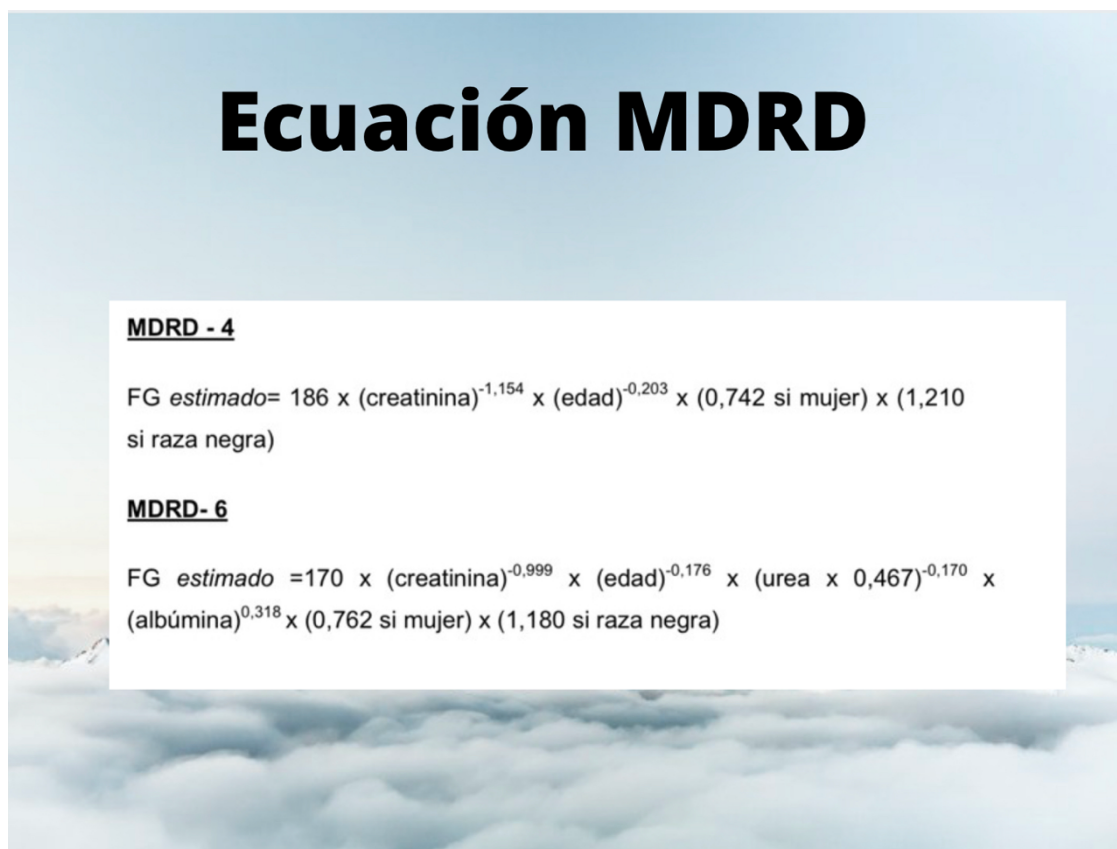
Esta fórmula buscaba mejorar la precisión de la Cockcroft-Gault, además de que estimara la TFG y no el aclaramiento de creatinina, el cálculo del FG tenía indexada la superficie corporal en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Musso, de Los Ríos, et al., 2016)

Inicialmente contaba con 6 variables por eso se le llamaba MDRD-6, pero un año después se publica la MDRD-4 que es una forma abreviada que incluía de variables la edad, sexo, raza (afroamericanos y blancos entre otros) y la creatinina sérica, excluyendo a la urea y albúmina y participando en ensayos estandarizados para el año 2006. (Levey & Inker, 2017) (Griffin et al., 2020) **Ver figura 11**

En el año 2006 posterior a otro estudio de evaluación resultó ser más precisa y con un menor sesgo que la ecuación CG. (Levey & Inker, 2017)

Su principal limitante es que no incluyó en ninguno de los estudios personas sin enfermedad renal, personas con Diabetes Mellitus en tratamiento con insulina, personas menores de 18 años y mayores de 70 años, ni tampoco mujeres embarazadas. Por lo tanto, esta fórmula no es aplicable en la población general ya que puede subestimar sistemáticamente la TFG medida a una TFG estimada más alta, de modo que no se pueden informar valores numéricos para niveles de TFG estimada > 60ml /min / 1,73 m<sup>2</sup>. La otra variable a tomar en cuenta es la raza, ya que solo nombra afroamericanos vs blancos y otros, por lo que puede estar más sesgada en poblaciones de otras razas y etnias. (Levey & Inker, 2017) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Delanaye et al., 2014) (Griffin et al., 2020)

Figura 11  
Ecuación MDRD



Fuente: Realización propia.

### C. Ecuación CKD-EPI

El Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y del Riñón (NIDDK) crea en el año 2009 la fórmula CKD-EPI (Ecuación Insuficiencia Renal Crónica-Colaboración Epidemiológica), cuyo objetivo era superar las deficiencias de la ecuación del estudio MDRD del año 2006. Se llevó a cabo en una población de 8254 individuos agrupados en 10 estudios a los que se les midió FG mediante aclaramiento urinario de iotalamato (media FG de 68ml / min / 1,73m<sup>2</sup>) y que incorporó variables como la edad, el sexo, etnia y los valores de creatinina plasmática del individuo (CKD-EPI -creatinina). (Inker et al., 2016) (Levey & Inker, 2017) **Ver figura 12**

Incluyó individuos con y sin enfermedad renal, con diabetes, además de receptores de trasplantes de órganos y donantes potenciales. El estado de diabetes, el estado de trasplante de órganos y el peso se consideraron para su inclusión, pero no mejoraron el rendimiento de la ecuación. Al igual que con la ecuación del estudio MDRD, la variable raza incluye coeficientes

solo para afroamericanos frente a blancos y otros. (Levey & Inker, 2017) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Musso, de Los Ríos, et al., 2016) (Griffin et al., 2020)

Según el estudio de validación externa en 3896 sujetos agrupados en otros 16 estudios la comparación de CKD-EPI frente a MDRD pone en manifiesto que la primera produce mejores resultados en especial para valores de FG  $> 60$  ml / min /  $1,73m^2$ , disminuyendo su imprecisión y exactitud frente a la medida directa de FG, motivo por el cual llegan a la conclusión que CKD EPI debería sustituir a MDRD en la práctica clínica. (Levey & Inker, 2017) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Musso, de Los Ríos, et al., 2016) (Griffin et al., 2020)

Esta es la ecuación recomendada por las últimas guías Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) del 2012 para estimar el filtrado glomerular. También se han desarrollado otras ecuaciones CKD- EPI pero con cistatina C y CKD-EPI con creatinina – Cistatina (Levey & Inker, 2017) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Musso, de Los Ríos, et al., 2016) (Griffin et al., 2020)

Entre sus limitaciones importantes se encuentran las asociadas con los niveles de creatinina sérica, la representación de la población y en particular que no se cuenta con una muestra significativa de personas mayores de 70 años (el 15% de la población tenía más de 65 años y el 28% eran diabéticos). Cabe mencionar que este estudio utilizó valores de creatinina sérica calibrados a la creatinina estandarizada, procedimiento que no se realiza con frecuencia en todo el mundo, hecho que hace que su aplicación externa sea poco confiable. (Levey & Inker, 2017) (Musso, Álvarez-Gregori, et al., 2016) (Griffin et al., 2020)

Figura 12

## Ecuación CKD- EPI

**Ecuación CKD-EPI**

$$GFR = 141 \times \min(\text{serum creatinine}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{serum creatinine}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \times 1.018$$

[if a woman], where  $\kappa$  is 0.7 for women and 0.9 for men,  $\alpha$  is 0.329 for women and  $-0.411$  for men

Fuente: Realización propia.

### 3.7 Otras Fórmulas de Medición del Filtrado Glomerular en el Adulto Mayor

Entre las limitaciones identificadas de las fórmulas antes descritas tenemos la poca inclusión de pacientes de edad avanzada, ya que, por ejemplo, es probable que los pacientes de entre 65 y 70 años tengan una fisiología significativamente diferente a la de los mayores de 80 y 90 años, no obstante, la estimación del filtrado glomerular usando marcadores endógenos como la creatinina llevan a un sesgo mayor en estos pacientes. Es por esta razón, que se han descrito algunas fórmulas donde la población que se incluye es mayor de los 70 años, y se han utilizado otros marcadores endógenos diferentes a la creatinina con el objetivo de estimar de una forma más precisa la TFG en los pacientes de más edad.

#### **Estudio de la Iniciativa de Berlín (BIS)**

El BIS es un estudio de cohorte prospectivo, longitudinal, basado en una población que inició sus visitas de referencia en noviembre de 2009 hasta Junio del año 2011. Contó con 2069 participantes de 70 años o más los cuales fueron reclutados por dos diferentes métodos, uno de ellos fue por medio de la compañía de seguros legal más grande de Berlín la 'Allgemeine Ortskrankenkasse' (AOK) -Nordost que cubre casi el 50% de todas las personas de más de 70 años que viven en esta ciudad. (Ebert et al., 2016)

A los participantes se les realizó un chequeo renal gratuito en 1 de los 13 sitios de estudio (consultorios de nefrología o clínicas ambulatorias) distribuidos uniformemente por la ciudad de Berlín. El muestreo se estratificó por edad (70-74, 75-79, 80-84, 85-89,  $\geq 90$  años) y sexo. Se consideraron variables como la edad, el sexo, la creatinina sérica y la cistatina C. La raza no fue considerada al ser población blanca la del estudio

Posteriormente se midió el aclaramiento utilizando iohexol como patrón oro, y con estos datos se desarrollaron 2 nuevas ecuaciones para estimar el FG en ancianos. La BIS1 basada en creatinina y BIS2 basada en creatinina y cistatina C. Los autores concluyeron que la ecuación BIS2 debería usarse para estimar la TFG en personas de 70 años o más con función renal normal o leve a moderadamente reducida, y si la cistatina C no estuviera disponible, la ecuación BIS1 podría ser una alternativa aceptable.. **Ver figura 13**

En conclusión de estos 2069 participantes , el 52,6% eran mujeres con una edad media 80,4 años, el 26,1% padecían de DM, 78,8% tomaban tratamiento para HTA ,8,7% habían sufrido un ECV, 14% un infarto de miocardio (IAM), 22,6% tenían cáncer diagnosticado,17,8% eran anémicos y 26,5% padecían de obesidad.

La creatinina y la cistatina C, así como la relación albúmina-creatinina (ACR) aumentaron con la edad, y la TFG disminuyó, teniendo estos dos factores en relación con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular. La prevalencia de una TFG  $< 60$  ml / min /  $1,73m^2$  osciló entre el 38 y el 62% según la ecuación de estimación utilizada.

Dentro de algunas limitaciones de esta fórmula se pueden nombrar que para algunos es considerada una muestra representativa de la AOK y no de toda una población, además se midió la creatinina solo una vez , por lo tanto, no podemos hablar de una verdadera ERC, ya que requiere medidas repetidas, y otra limitación es que en un análisis transversal no se pudo vincular causa y efecto, por lo que la relación entre los parámetros renales (TFG estimada y albuminuria) y las comorbilidades son solo asociaciones. Por último, solo se incluyeron caucásicos y no necesariamente pueden extenderse a poblaciones no caucásicas.

Figura 13

## Fórmula del estudio de iniciativa de Berlín

**Estudio de la Iniciativa de Berlín (BIS)**

La ecuación BIS2 incluyó edad, sexo, creatinina sérica y la cistatina C

\*BIS2=  $767 \times \text{cistatina C} - 0,61 \times \text{creatinina} - 0,40 \times \text{edad} - 0,57 \times 0,87$  (si es mujer)

\*BIS 1(  $3736 \times \text{creatinina} - 0,87 \times \text{edad} - 0,95$ )  $\times 0,82$  (si es mujer).

Fuente: Realización propia.

**Fórmula Hüge**

Esta fórmula surge como una opción para el cribado de enfermedad renal, favoreciendo la diferenciación entre una disminución del filtrado glomerular de causa fisiológica o bien de causa secundaria a una patología renal. Por el contrario, también tenemos aquellos pacientes que tienen un FG por arriba de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pero presentan cambios en el análisis de orina como proteinuria y /o hematuria, o bien, una imagen renal anormal. (Musso et al., 2016) (Álvarez-Gregori et al., 2011) (Hernández García & Torres Sánchez, 2021) (Musso & Jauregui, 2016)

Álvarez-Gregori et al. (2011) originalmente describió y validó en España esta ecuación que puede detectar la presencia y ausencia de ERC sin tener en cuenta el valor de la TFG del paciente, la edad y el valor de creatinina en sangre. Esta ecuación ofrece un método sencillo, accesible y económico para la detección de la ERC, que se basa en el hematocrito, los niveles plasmáticos de urea y el sexo del paciente. Se ha encontrado que HUGÉ es más precisa que otras ecuaciones como MDRD, CKD- EPI y BIS1 para diferenciar la ERC en aquellos individuos con una TFG estimada <60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> mayores de 70 años. (Musso et al., 2016) (Musso & Jauregui, 2016) **Ver figura #14**



Álvarez-Gregori et al. (2011) realizaron un estudio predictivo, transversal, no aleatorizado, multicéntrico y multinacional con la colaboración de 11 nefrólogos, 4 médicos internistas, 3 cardiólogos, 3 geriatras, 2 especialistas en bioquímica clínica, 1 especialista en medicina nuclear y 3 médicos de familia de Argentina, Portugal y España, donde clasificaron los pacientes en ERC y los que no tenían ERC, no solo con TFG, sino también por medio de hallazgos clínicos, de imagen y bioquímicos, para posteriormente aplicar la fórmula HUGE y compararlos con los diagnósticos ya establecidos en una base de datos. También se comparó con otras fórmulas como CKD EPI y MDRD. Posteriormente se procedió a la validación de la fórmula HUGE en unidad de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Salamanca, donde en 111 pacientes en los que se había obtenido la TFG mediante el aclaramiento de Ácido Dietilentriamino-penta-acético (DTPA) y cuyos registros fueron revisados cuidadosamente por un nefrólogo y un médico de familia para confirmar el diagnóstico de ERC. Ya la base de datos central contaba con 487 pacientes (376 + 111) individuos con diagnóstico de ERC, evaluada además por los dos grupos de médicos ya mencionados que clasificaron como ERC y no ERC, lo que sirvió de base para evaluar la confiabilidad de la Fórmula HUGE y la comparación entre HUGE y otras fórmulas ya descritas previamente. Se aplicó las fórmulas a los 487 individuos (206 mujeres y 281 hombres), con edades entre 16 y 101 años ya con diagnóstico de ERC y no ERC, obteniéndose que HUGE mostró la mayor capacidad para discriminar entre estos individuos, la MDRD mostró diferencias significativas con el diagnóstico, clasificando erróneamente 13 sujetos como ERC y en el caso de CKD-EPI, esta discriminación errónea ocurrió en 18 individuos, mientras que HUGE solo clasificó erróneamente a 5 sujetos, sin diferencias estadísticas con el diagnóstico verdadero de ERC según la base de datos. (Álvarez-Gregori et al., 2011)

Musso et al. (2016) decidieron validar esta fórmula de forma externa, fue así cómo se aplicó en población Argentina, donde 371 pacientes de edad avanzada fueron evaluados por dos nefrólogos independientes (estándar de oro) que determinaron que 113 individuos tenían un riñón de envejecimiento normal, mientras que 258 sufrían de ERC. Se demostró que HUGE tenía una buena validez externa ya que mostraba una sensibilidad aceptable (83.3%) y especificidad (82.3%) para el cribado de ERC en pacientes argentinos de edad avanzada.

Si bien HUGE mostró un mejor desempeño en el estudio español donde se describió originalmente (sensibilidad: 92.8% y especificidad: 93.2%), debe tenerse en cuenta que el desempeño de las ecuaciones generalmente son mejor en la población donde se encuentran originalmente descritas. (Álvarez-Gregori et al., 2011)

Se ha descrito además que esta fórmula puede llevar a falsos negativos cuando tenemos valores de hematocrito y urea sérica ligeramente bajos o normales (ERC leve: etapas I – II), hematocrito muy alto (policitemia) y urea sérica muy baja (desnutrición), también a falsos positivos cuando encontramos bajos niveles de hematocrito y altos niveles de urea en suero secundarios a insuficiencia renal aguda, o bien anemia severa de origen no renal. (Hernández García & Torres Sánchez, 2021) (Musso et al., 2016) (Musso & Jauregui, 2016)

**Figura 14**

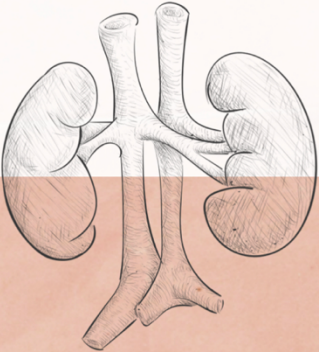
**Fórmula HUGE**

**FÓRMULA HUGE**

HUGE= 2.505458 - [0.264418 × hematocrito] + 0.118100 × urea sérica (mg / dl) +  
[1.383960 si es hombre]

HUGE <0 = función renal normal

HUGE ≥ 0 = enfermedad renal crónica.



Fuente: Realización propia.

**Fórmula LUND-MALMÖ**

Descrita en el año 2007, consiste en una ecuación que usa la creatinina sérica, la edad y el sexo (LM), y una segunda con la masa corporal magra adicional (LMLEM) para medir la TFG. Inicialmente utilizó una muestra de población de Lund de 436 personas, posteriormente fueron validadas en una muestra separada de Malmö con 414 participantes.

Las ecuaciones LM y LMLEM no difirieron significativamente entre sí con respecto a la correlación, el sesgo y la precisión, y se desempeñaron tan bien en mujeres como en hombres, sin embargo, la ecuación LMLEM elimina el marcado sesgo positivo en hombres con bajo peso y el

marcado sesgo negativo en hombres obesos causado por las ecuaciones LM y MDRD. Dado que estas ecuaciones se derivaron y validaron en una población en particular personas caucásicas suecas, el valor en otros grupos étnicos aún no está claro.

### **Fórmula FAS (Full Age Spectrum)**

Esta fórmula permite estimar el FG a lo largo de todo el espectro de edad de uno a más de 90 años, fue examinada en 6870 pacientes de los cuales 1764 eran mayores de 70 años, 829 eran mujeres y 955 hombres, los participantes fueron divididos en tres rangos de edad, menores de 18 años, entre 18-70 años y en mayores de 70 años. (Peña Rodríguez, 2018) (Chai et al., 2018)

Para los mayores de 18 años se utilizó la fórmula CKD-EPI y se contrastaron con la medición del FG con tres compuestos inulina, yohexol y iodotalamato que se estudiaron en cohortes transversales en varios países de Europa como Francia, Alemania, Bélgica, Noruega e Inglaterra y también en los Estados Unidos. (Peña Rodríguez, 2018) (Chai et al., 2018)

Posteriormente se determinó un valor “Q” que es una constante derivada de la media de la creatinina sérica para la edad y el sexo en poblaciones sanas y así corregir la creatinina en suero en mg/dL, o bien, otra opción es utilizar la estatura con este mismo fin. Para las personas mayores de 20 años el valor de “Q” es de 0.70 para mujeres y de 0.90 para hombres. (Peña Rodríguez, 2018) (Chai et al., 2018)

La ecuación FAS es una buena alternativa a las ecuaciones de CKD-EPI y BIS1, permite una continuidad en la predicción de la FG estimada a lo largo de todas las edades, sin embargo, su valor potencial debe confirmarse con más estudios. (Peña Rodríguez, 2018) (Chai et al., 2018)

Figura 15  
Fórmula Full Age Spectrum

**Fórmula FAS (Full Age Spectrum)**

$$\text{FAS} - \text{FGe} = 107.3 \div (\text{Creat}_{\text{suero}} \div Q)$$

para  $2 \leq \text{edad} \leq 40$  años

$$\text{FAS} - \text{FGe} = 107.3 \div (\text{Creat}_{\text{suero}} \div Q)$$

$$\times 0.988^{(\text{edad}-40)} \text{ para edad} > 40 \text{ años}$$

Para niños y adolescentes  
Ecuación FAS con el valor de Q de acuerdo a la  
tabla 4  
Ecuación FAS corregida con Q empatada por talla, ver  
tabla 4

Para adultos  
La ecuación de FAS, el valor de Q = 0.70 para mujeres  
y la Q = 0.90 para hombres

Fuente: Realización propia.

### 3.8 ¿Fórmula más adecuada en el adulto mayor?

Werner et al. (2017) realizaron un estudio en el departamento de ciencias clínicas de Malmö, Suecia, donde a 126 participantes entre 72 y 98 años se les midió la TFG por medio del aclaramiento de iohexol (54 ml/min / 1,73m<sup>2</sup>). Ecuaciones como CKD-EPI, BIS, FAS, MDRD, Lund Malmö, se evaluaron en términos de sesgo, precisión y exactitud para comparar con una ecuación de referencia con CKD-EPI creatinina – cistatina C.

Los resultados mostraron que todas las fórmulas basadas en Cistatina C subestimaron la TFG con respecto al aclaramiento medido con iohexol, el sesgo fue mixto para las ecuaciones basadas únicamente en la creatinina. La precisión más alta se alcanzó con CKD-EPIcr-cis (98%) y el más bajo para MDRD (82%). Por debajo de la TFG medida de 45 ml/min /1,73m<sup>2</sup> sólo ecuaciones que incorporan cistatina C alcanzaron una precisión de > 90%. En conclusión es razonable utilizar ecuaciones que incorporen cistatina C y creatinina en pacientes de edad avanzada, sin embargo, los resultados ponen en duda el uso de creatinina sola cuando la TFG

medida está por debajo de  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Los marcadores  $\beta$ 2-microglobulina (B2M) y la proteína  $\beta$ -traza (BTP) no demuestran un valor adicional en la determinación de TFG en adultos mayores según este estudio (Werner et al., 2017)

En el estudio realizado por parte de la Sociedad Estadounidense de Nefrología en San Diego, California, Inker et al.(2016) describen que los niveles de BTP y B2M están menos influenciados por la edad, el sexo y la raza que la creatinina, y menos influenciados por la raza que la cistatina C, sin embargo, proporcionan estimaciones de la TFG menos precisas que las ecuaciones de creatinina y cistatina C con CKD-EPI.

La ecuación CKD-EPI con BTP y B2M requiere más estudios antes de su uso clínico, además, de ecuaciones con una estimación más rigurosa para estos marcadores. (Inker et al., 2016)

Vega et al.(2021) midieron el aclaramiento de creatinina y estimaron la TFG utilizando fórmulas como MDRD, CKD-EPI, BIS-1 y FAS, esto en 144 pacientes de  $77 \pm 5$  años donde un 58% eran hombres, para posteriormente también comparar la TFG y el estadio de ERC según las diferentes ecuaciones. Su objetivo era demostrar que el aclaramiento de creatinina de 24 horas que a menudo es considerado equivalente a la TFG por una gran mayoría de médicos, sobrestima el valor de la TFG cuando esta es determinada con un método de referencia como *aclaramiento* de inulina, iohexol, iothalamato en los adultos mayores.

Una explicación a esto es que el aclaramiento de creatinina en una muestra de orina de 24 horas no solo incluye la excreción de creatinina por filtración glomerular, sino también, la creatinina eliminada por secreción tubular como lo mencionamos previamente en esta revisión. (Vega et al., 2021)

Vega et al.(2021) en este mismo estudio observaron que la ecuación de Cockcroft-Gault subestimó el valor del  $\text{ClCr}/24 \text{ h}$  medido, es por ello que se ha recomendado no utilizar la fórmula de Cockcroft-Gault en adultos mayores, porque aumenta erróneamente la prevalencia de ERC o clasifica a los enfermos en categorías más graves de ERC.

La fórmula MDRD en esta serie de adultos mayores, subestimó el  $\text{ClCr}/24 \text{ h}$  medido en  $7,8 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , y la CKD EPI actualmente recomendada por las guías KDIGO para estimar la TFG y para estadificar a los pacientes en las distintas categorías de ERC mostró un valor menor en  $8,4 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  respecto al  $\text{ClCr}/24 \text{ h}$  medido. (Vega et al., 2021)

La ecuación BIS-1 mostró un valor de TFG de 12,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> más bajo que el ClCr/24 h medido, al igual sucedió con la fórmula FAS, ambas requieren más estudios, sin embargo, ambas podrían desechar ecuaciones antiguas como Cockcroft-Gault y MDRD. (Vega et al., 2021)

Se debe dejar de considerar en la práctica clínica en adultos mayores el resultado de la medición del ClCr/24 h como un equivalente a la TFG estimada con las fórmulas disponibles en la actualidad. (Vega et al., 2021)

Un estudio transversal de un centro en Francia incluyó a 2247 participantes que se encontraban entre los 65 a 90 años de edad. Estos participantes estaban en observación por disfunción renal, riesgo renal antes de la donación de riñón o después de un trasplante de riñón. Se sometieron previamente a mediciones de la TFG de inulina desde el 1 de julio del 2003 al 30 de julio del 2017, y luego fueron comparados con la medición de TFG con CDK-EPI, LMR, BIS 1 y FAS. Esta comparación encontró que ninguna de las ecuaciones tenía un rendimiento diagnóstico superior. Cada ecuación tenía limitaciones en cuanto a la precisión. Por lo tanto, cualquiera de las 4 ecuaciones puede usarse para estimar la TFG en adultos de 65 años o más, todo depende de los criterios clínicos, técnicos o prácticos locales (da Silva Selistre et al., 2019)

En el estudio cohorte de König et al. (2017) realizado en adultos mayores residentes de la comunidad de Alemania, comparó el rendimiento de 6 fórmulas de TFG establecidas y nuevas para determinar la prevalencia de ERC entre los adultos mayores. Este análisis incluyó 1628 participantes con una edad media de 68,7 años para el llamado Estudio sobre el envejecimiento de Berlín II (BASE-II).

Se demostró en este estudio que la ecuación FAS detecta tasas más altas de ERC que MDRD y CKD-EPI, que son de las más utilizadas. Además, cuando la ERC se define en función de la TFG estimada y la albuminuria, se identifican considerablemente más personas que por la TFG estimada sola. (König et al., 2017)

Guo et al. (2017) evaluaron la concordancia y la viabilidad de utilizar varias ecuaciones basadas en creatinina para estimar la TFG en pacientes chinos de edad avanzada con diabetes mellitus tipo2 (DM2). Este estudio, analítico transversal de 21.723 pacientes diabéticos mayores 60 años, se basó en historias clínicas electrónicas del distrito de Minhang, Shanghai, China. Donde se estimó la TFG a partir de las fórmulas de CG, BIS1, MDRD, y una modificación de esta para la

población china la (mMDRD), así como la fórmula CKD -EPI y una CKD-EPI modificada para asiáticos (CKD-EPI-Asia). Concluyeron que los valores de TFG precisos son difíciles de estimar utilizando ecuaciones basadas en creatinina en pacientes diabéticos de edad avanzada. Sugieren se debe considerar individualizar según factores de riesgo y cuál marcador renal es más adecuado.

En el estudio de Yong et al. (2018) realizado de octubre del 2009 a diciembre del 2016 en cuatro hospitales de China, se reclutaron 1184 pacientes con una edad media de 55 años que se sometieron a una medición de TFG de referencia con Tc-dietilpentaaminotetracético (DTPA), y se comparó posteriormente el sesgo, la precisión y la exactitud con la fórmula FAS y las fórmulas CKD-EPI (CKD-EPI Cys y CKD-EPI Cr-Cys) en sujetos chinos. Mostró que la ecuación FAS Cr – Cys tuvo la mejor precisión diagnóstica en todos los sujetos, particularmente en pacientes mayores con daño en TFG de moderado a grave, sin embargo, el CKD-EPI Cr– Cys tuvo una mejor consistencia diagnóstica del estadio de TFG entre la TFG estimada y la de referencia.

Chen et al. (2019) compararon las ecuaciones de TFG disponibles en pacientes chinos de edad avanzada con TFG medida  $<60\text{ml} / \text{min} / 1,73\text{m}^2$  que se obtuvieron mediante el uso de Tc-DTPA 99m. Se inscribieron 220 pacientes  $\geq 80$  años y se midieron simultáneamente los niveles de creatinina sérica y se calcularon las TFG basadas en la creatinina sérica, utilizando cuatro fórmulas MDRD, CKD-EPI creatinina, BIS1 y las ecuaciones FAS-Cr encontrándose que todas tienden a sobreestimar la TFG pero las ecuaciones BIS1 y FAS-Cr pueden ser óptimas para pacientes mayores con función renal moderadamente reducida.

En conclusión, después de revisar varias publicaciones de diferentes autores, donde se comparan diversas fórmulas de cálculo de TFG, queda claro que es particularmente más complicado en los adultos mayores, esto debido a los cambios que conlleva el riñón al envejecer y a la alteración en la concentración plasmática de los diferentes marcadores endógenos que limitan su medición con exactitud y precisión.

La mayoría de autores coinciden en que los marcadores exógenos son mucho más exactos que los endógenos, tomando en cuenta que se filtran libremente por los glomérulos y se excretan en la orina sin reabsorción ni secreción tubular, es por esta razón que son la forma de medición de la TFG en la mayoría de estudios para posteriormente ser comparados con los marcadores endógenos, sin embargo, su costo y accesibilidad son las principales limitaciones.

La comparación de precisión y exactitud de los diferentes marcadores endógenos ha sido fuente de estudio primordial en los últimos años, donde también se coincide que el uso de Cistatina C supera el uso de la creatinina por sí sola, tomando en cuenta los cambios que limitan su concentración plasmática en los adultos mayores, no obstante, su costo es su principal limitante.

El uso de CKD-EPI que incorpore cistatina C y creatinina para estimar la tasa de FG en adultos mayores es recomendado por encima de las fórmulas que solo incorporan la creatinina. En caso de solo contar con creatinina se debe procurar que sea estandarizada por técnicas de espectrometría de masa y dilución isotópica (IDMS). Cockcroft-Gault no debería ser utilizada en adultos mayores de 70 años o más, así como MDRD.

Fórmulas como la BIS 1 y 2, FAS y LUND-MALMÖ tienen un futuro prometedor, pero requieren más estudios con grandes poblaciones y se debe tener muy claro que derivaron y se validaron en una población en particular, por lo que pueden inducir a sesgo en otras etnias.

La fórmula HUGE surge como una opción para detectar la presencia y ausencia de ERC sin tener en cuenta el valor de la TFG del paciente, la edad y el valor de creatinina en sangre. Ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad en estudios de España y Argentina, pero requiere más estudios en otras poblaciones, así como tener presente que puede llevar a falsos negativos cuando tenemos valores de hematocrito y urea sérica ligeramente bajos o normales, hematocrito muy alto y urea sérica muy baja, también a falsos positivos cuando encontramos bajos niveles de hematocrito y altos niveles de urea en suero secundarios a insuficiencia renal aguda, o bien anemia severa de origen no renal.

Los marcadores  $\beta$ 2-microglobulina (B2M) y la proteína  $\beta$ -traza (BTP) requieren de más estudios en diferentes poblaciones para validar su uso.



## Conclusión

Los cambios asociados al envejecimiento se localizan a nivel glomerular, tubulointersticial y vascular, que además, se subclasifican en microscópicos y macroscópicos. La Nefroesclerosis se caracteriza por glomeruloesclerosis que puede ser focal o global, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arteriosclerosis, que van a ir progresando conforme aumenta la edad, y pueden llevar a daño glomerular y deterioro de la membrana porosa. A nivel tubular es característico encontrar un riñón con disminución del número túbulos, atrofia del epitelio, dilatación e hipertrofia tubular. Desde el punto de vista macroscópico encontraremos una disminución de la masa, peso y longitud renal así como de su parénquima.

El riñón presenta una disminución funcional como parte del proceso fisiológico de envejecimiento, donde la tasa de filtración glomerular disminuye a partir de la tercera y cuarta década en un aproximado de 8-10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por década, aún sin existir la presencia de una enfermedad renal establecida. Esta TFG se encuentra disminuida por causas multifactoriales, pero principalmente por reducciones en el flujo plasmático de los capilares glomerulares y en el coeficiente de ultrafiltración de estos capilares.

Existen mecanismos de envejecimiento que debemos tener presentes para comprender el proceso a nivel renal. Estos comprenden vías de señalización como la senescencia celular, la inflamación crónica, el acortamiento de telómeros, el sistema renina angiotensina aldosterona, la señalización WNT, así como la presencia y expresión de proteínas como Klotho y el factor de crecimiento fibroblástico 23 que participan individualmente o de forma simultánea en el envejecimiento renal.

Se ha hablado que el descenso de la tasa de filtrado glomerular puede aparecer en un riñón sano pero envejecido, que esto es parte de lo esperado a partir de la tercera y cuarta década, y que muchas veces por una tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> se engloba como ERC a estos pacientes en ausencia de otras alteraciones, limitando su abordaje médico y terapéutico.

Se han diseñado y llevado a cabo estudios en busca de la mejor fórmula para aplicar en los pacientes de más edad, sin embargo, está claro y la revisión así lo deja ver es que se debe individualizar cada fórmula según la población en la que se está aplicando, muchos de los estudios aplicados no incluyen adultos mayores de 70 años o más, y las que se diseñan con este objetivo están dirigidas a una etnia en específico lo que puede condicionar sesgo en otras como sucede con fórmulas como la BIS 1 y 2 y Lund Malmö.

La fórmula CKD-EPI sigue siendo la recomendada por las guías KDIGO 2012, es importante agregar que su precisión y exactitud en el adulto mayor va de la mano con el uso de creatinina y cistatina C de forma simultánea, y no con el uso de la creatinina de forma individual.

A futuro se debe esperar más estudios de fórmulas como la BIS y la HUGE que excluye la TFG, la creatinina sérica y la edad para determinar la presencia de una enfermedad renal vs senescencia renal, y que tiene un futuro prometedor para los adultos mayores, así como el estudio de nuevos marcadores endógenos como la B2 microglobulina y la proteína B traça.

## Recomendaciones

- El tratamiento del envejecimiento renal en un futuro puede estar en terapias que se dirijan a eventos iniciadores clave y a las vías posteriores comunes presentes en el envejecimiento renal y en la ERC (estabilización de pericitos, vasculogénesis, opositores de la senescencia, suplementación con antioxidantes, suplementación de klotho, bloqueadores del receptor de Angiotensina, IECAS, agonistas PPAR $\gamma$ )
- Las pautas KDIGO del 2012 recomiendan el uso de la ecuación CKD-EPI para calcular la TFG estimada en lugar de la ecuación MDRD de cuatro variables debido a una mayor precisión.
- No se debe usar CG ni MDRD en adultos mayores.
- La cistatina C plantea una mejor opción para diagnóstico y seguimiento epidemiológico en los pacientes adultos mayores sin daño renal y con ERC. Su comportamiento fisiológico se ve menos afectado por factores internos y externos asociados a la edad.
- Actualmente las pautas no plantean el uso de fórmulas de TFG con cistatina C como primera línea, pero esto, va más de la mano de situaciones como disponibilidad y costo, y no por un rendimiento deficiente.
- Las pautas sugieren que las ecuaciones basadas en cistatina C se limiten al uso en individuos con TFG estimada entre 45 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, sin otra evidencia de daño renal crónico para verificar la presencia de enfermedad renal crónica.
- No se debe generalizar el uso de fórmulas en los adultos mayores que fueron validadas en diferentes grupos poblacionales ya que pueden llevar a sesgo de TFG
- Fórmulas como HUGE que no incluyen el Filtrado glomerular, edad, ni creatina sérica tienen un futuro prometedor, y ya están siendo utilizadas en España, Argentina y por algunos nefrólogos en nuestro país.

- La Fórmula BIS fue validada en adultos mayores de 70 años de Berlín, plantea un futuro prometedor, pero debe ser validada en diferentes poblaciones, etnias y razas.

## Bibliografía

- Álvarez Gregori, J., & Macías Núñez, J. F. (2014). Diferencias entre filtrado glomerular disminuido e insuficiencia renal: riesgos de asociar estos 2 conceptos en el anciano sano. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 49(4), 184–187. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2014.03.003>
- Álvarez-Gregori, J. A., Robles, N. R., Mena, C., Ardanuy, R., Jauregui, R., & Macias-Nunez, J. F. (2011). The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *The journal of nutrition, health & aging*, 15(6), 480–484. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0001-0>
- Andrassy, K. M. (2013). Comments on ‘KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease’. *Kidney International*, 84(3), 622–623. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.24>
- Ariev, A. L., Kayukov, I. G., Beresneva, E. N., & Parastaeva, M. M. (2019). Envejecimiento y riñones: problemas en la evaluación de la tasa de filtración glomerular en ancianos]. *Adv Gerontol*, 32(4), 614–626. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31800192/>
- Bargnoux1, A.-S. B., Barguil, Y., & Cristol, J.-P. (2019). Estimation du débit de filtration glomérulaire par la cystatine C. *Synthèse*, 77(4), 375–380. <https://doi.org/10.1684/abc.2019.145>
- Bolognani, D., Mattace-Raso, F., Sijbrands, E. J. G., & Zoccali, C. (2014). The aging kidney revisited: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 14, 65–80. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.02.003>
- Buchanan, S., Combet, E., Stenvinkel, P., & Shiels, P. G. (2020). Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00560>

- Bustos-Guadaño, F., Martín-Calderón, J. L., Criado-Álvarez, J. J., Muñoz-Jara, R., Cantalejo-Gutiérrez, A., & Mena-Moreno, M. C. (2017). Estimación del filtrado glomerular en personas mayores de 85 años: comparación de las ecuaciones CKD-EPI, MDRD-IDMS y BIS1. *Nefrología*, *37*(2), 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.026>
- Cavanaugh, C., & Perazella, M. A. (2019). Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, *73*(2), 258–272. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.012>
- Chai, L., Wang, M., Cai, K., Luo, Q., Yi, H., & Wu, J. (2018). Full age spectrum equation may be an alternative method to estimate the glomerular filtration rate in Chinese patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*, *89*(6), 413–421. <https://doi.org/10.5414/cn109256>
- Chao, C.-T., Chen, Y.-M., Ho, F.-H., Lin, K.-P., Chen, J.-H., & Yen, C.-J. (2018). 10-Year Renal Function Trajectories in Community-Dwelling Older Adults: Exploring the Risk Factors for Different Patterns. *Journal of Clinical Medicine*, *7*(10), 373. <https://doi.org/10.3390/jcm71003>
- Chawla, L. S., Bellomo, R., Bihorac, A., Goldstein, S. L., Siew, E. D., Bagshaw, S. M., Bittleman, D., Cruz, D., Endre, Z., Fitzgerald, R. L., Forni, L., Kane-Gill, S. L., Hoste, E., Koyner, J., Liu, K. D., Macedo, E., Mehta, R., Murray, P., Nadim, M., . . . Kellum, J. A. (2017). Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, *13*(4), 241–257. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.2>
- Chen, A., Sun, Y., Li, W., Yang, J., Yao, Z., Shi, L., & Jia, J. (2019). Application of GFR estimation equations in elderly patients with measured GFR below 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Aging Clinical and Experimental Research*, *32*(3), 415–422. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01218-2>

- Chen, D., Xie, R., Shu, B., Landay, A. L., Wei, C., Reiser, J., Spagnoli, A., Torquati, A., Forsyth, C. B., Keshavarzian, A., & Sumner, D. R. (2018). Wnt signaling in bone, kidney, intestine, and adipose tissue and interorgan interaction in aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1442(1), 48–60. <https://doi.org/10.1111/nyas.13945>
- Chipi Cabrera, J. A., & Fernandini Escalona, E. (2019). Enfermedad renal crónica presuntiva en adultos mayores. *Revista Colombiana de Nefrología*, 6(2), 138–151. <https://doi.org/10.22265/acnef.6.2.352>
- Choudhury, D., & Levi, M. (2011). Kidney aging—inevitable or preventable? *Nature Reviews Nephrology*, 7(12), 706–717. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.104>
- Corradino, C. (2018, 2 octubre). *Diferencias entre el riñón senil y enfermedad renal crónica* [Diapositivas]. SLANH. <https://slanh.net/curso-de-nefrogeriatria-online-2/>
- da Silva Selistre, L., Rech, D. L., de Souza, V., Iwaz, J., Lemoine, S., & Dubourg, L. (2019). Diagnostic Performance of Creatinine-Based Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults 65 Years and Older. *JAMA Internal Medicine*, 179(6), 796. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0223>
- Delanaye, P., Cavalier, E., Cristol, J. P., & Delanghe, J. R. (2014). Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *Journal of Nephrology*, 27(5), 467–475. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0087-7>
- Denic, A., Glassock, R. J., & Rule, A. D. (2016). Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 23(1), 19–28. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.08.004>
- Drew, D., Katz, R., Kritchevsky, S., Ix, J., Shlipak, M., Newman, A., Hoofnagle, A., Fried, L., Sarnak, M., & Gutierrez, O. (2018). Fibroblast Growth Factor 23: A Biomarker of Kidney Function Decline. *American Journal of Nephrology*, 47(4), 242–250. <https://doi.org/10.1159/000488361>

- Ebert, N., Jakob, O., Gaedeke, J., van der Giet, M., Kuhlmann, M. K., Martus, P., Mielke, N., Schuchardt, M., Tölle, M., Wenning, V., & Schaeffner, E. S. (2016). Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, gfw079. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw079>
- Estimación de la tasa de filtración glomerular en adultos mayores mediante las ecuaciones CKD-EPI. (2019, 18 julio). *MEDISAN*. <https://www.revistanefrologia.com/>
- Ferguson, T. W., Komenda, P., & Tangri, N. (2015). Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24(3), 295–300. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000115>
- Freidin, N., O'Hare, A. M., & P.Y. Wong, S. (2019). Person-Centered Care for Older Adults With Kidney Disease: CoreCurriculum2019. *The American Journal of Kidney Diseases*, 74(3), 407–416. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.038>
- García Chávez, D., & Jiménez Campos, H. (2018). Cambios estructurales renales en el riñón con el envejecimiento: con énfasis en glomeruloesclerosis. *Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual*, 35(1), 1–9. <http://www.medicinaforensecr.com/>
- Gaytán Muñoz, G., Villareal Ríos, E., Vargas Daza, E., & Martínez González, L. (2019). Factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda en pacientes ancianos. *Revista Médica del instituto Mexicano del seguro social*, 15–20. <http://www.imss.gob.mx/>
- Gekle, M. (2017). Kidney and aging — A narrative review. *Experimental Gerontology*, 87, 153–155. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.03.013>
- Gorostidi, M., Santamaría, R., Alcázar, R., & Goicoechea, M. (2014). Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología*, 34(3), 302–316. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464>



- Griffin, B. R., Liu, K. D., & Teixeira, J. P. (2020). Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*, 75(3), 435–452. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.010>
- Guo, M., Niu, J. Y., Ye, X. W., Han, X. J., Zha, Y., Hong, Y., Fang, H., & Gu, Y. (2017). Evaluation of various equations for estimating renal function in elderly Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Interventions in Aging, Volume 12*, 1661–1672. <https://doi.org/10.2147/cia.s140289>
- Heras Benito, M., & Fernández Reyes, M. J. (2019). Predictores de progresión de enfermedad renal en el paciente anciano. *Servicio de Nefrología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. España*, 19–25. <https://doi.org/10.4321/S2254-28842019000100004>
- Heras, M., & Fernández-Reyes, M. J. (2016). Nuevas herramientas para abordar la función renal en ancianos: la ecuación Berlin Initiative Study y la fórmula hematocrito, urea y género. *Medicina Clínica*, 146(10), 450–454. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.012>
- Hernández García, E., & Torres Sánchez, M. J. (2021). Utilidad de la fórmula HUGE (hematocrito, urea, género) para discriminar la enfermedad renal crónica de las alteraciones renales fisiológicas en los ancianos. *Medicina Clínica*, 156(4), 192–193. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.01.031>
- Hommos, M. S., Glassock, R. J., & Rule, A. D. (2017). Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(10), 2838–2844. <https://doi.org/10.1681/asn.2017040421>
- Inker, L. A., Tighiouart, H., Coresh, J., Foster, M. C., Anderson, A. H., Beck, G. J., Contreras, G., Greene, T., Karger, A. B., Kusek, J. W., Lash, J., Lewis, J., Schelling, J. R., Navaneethan, S. D., Spondheimer, J., Shafi, T., & Levey, A. S. (2016). GFR

Estimation Using  $\beta$ -Trace Protein and  $\beta$ 2-Microglobulin in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(1), 40–48. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.025>

- Kidir, V., Aynali, A., Altuntas, A., Inal, S., Aridogan, B., & Sezer, M. T. (2017). Telomerase activity in patients with stage 2–5D chronic kidney disease. *Nefrología*, 37(6), 592–597. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.025>
- König, M., Gollasch, M., Demuth, I., & Steinhagen-Thiessen, E. (2017). Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology*, 63(3), 201–209. <https://doi.org/10.1159/000454831>
- Kuro-o, M. (2018). The Klotho proteins in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(1), 27–44. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0078-3>
- Levey, A., & Inker, L. (2017). Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 405–419. <https://doi.org/10.1002/cpt.729>
- Li, X. C., Zhang, J., & Zhuo, J. L. (2017). The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacological Research*, 125, 21–38. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.06.005>
- Li, Z. (2018). *Aging Kidney and Aging-Related Disease*. SpringerLink. [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-13-1117-8\\_11?error=cookies\\_not\\_supported&code=e2e4cecd-e665-4ae7-b9d0-aba56ef2a363](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-13-1117-8_11?error=cookies_not_supported&code=e2e4cecd-e665-4ae7-b9d0-aba56ef2a363)
- Li, Z., Zhou, L., Wang, Y., Miao, J., Hong, X., Hou, F. F., & Liu, Y. (2017). (Pro)renin Receptor Is an Amplifier of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling in Kidney Injury and Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(8), 2393–2408. <https://doi.org/10.1681/asn.2016070811>

- Macias-Núñez, J. F., Cameron, S. J., & Oreopoulos, D. G. (2014). *The Aging Kidney in Health and Disease* (2008 ed.). Springer. <https://springer.com>
- Martínez, F. M. (2015). El envejecimiento en Costa Rica: una perspectiva actual y futura. *Acta Médica Costarricense*, 57(2), 1–7. <https://doi.org/10.51481/amc.v57i2.879>
- McMahon, G. M., & Waikar, S. S. (2013). Biomarkers in Nephrology: Core Curriculum 2013. *American Journal of Kidney Diseases*, 62(1), 165–178. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.12.022>
- Miao, J., Liu, J., Niu, J., Zhang, Y., Shen, W., Luo, C., Liu, Y., Li, C., Li, H., Yang, P., Liu, Y., Hou, F. F., & Zhou, L. (2019). Wnt/ $\beta$ -catenin/RAS signaling mediates age-related renal fibrosis and is associated with mitochondrial dysfunction. *Aging Cell*, 18(5). <https://doi.org/10.1111/acel.13004>
- Moore, P. K., Hsu, R. K., & Liu, K. D. (2018). Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(1), 136–148. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021>
- Mora-Gutiérrez, J. M., Slon Roblero, M. F., Castaño Bilbao, I., Izquierdo Bautista, D., Arteaga Coloma, J., & Martínez Velilla, N. (2017). Enfermedad renal crónica en el paciente anciano. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 52(3), 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2016.03.006>
- Musso, C. G., Álvarez-Gregori, J., Jauregui, J., & Macías-Núñez, J. F. (2016). Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *International Urology and Nephrology*, 48(7), 1105–1110. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1276-1>
- Musso, C. G., de Los Ríos, E., Vilas, M., Terrasa, S., Bratti, G., Varela, F., Diez, G. R., Jauregui, J., & Luna, D. (2016). The HUGE formula (hematocrit, urea, gender) for screening for chronic kidney disease in elderly patients: a study of diagnostic accuracy. *International Urology and Nephrology*, 49(4), 677–680. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1486-6>

- Musso, C. G., & Jauregui, J. R. (2016). How to differentiate renal senescence from chronic kidney disease in clinical practice. *Postgraduate Medicine*, 128(7), 716–721. <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1209963>
  
- OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY. (2012, 1 marzo). *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. <http://www.kidney-international.org/>
  
- Olauson, H., Vervloet, M. G., Cozzolino, M., Massy, Z. A., Ureña Torres, P., & Larsson, T. E. (2014). New Insights Into the FGF23-Klotho Axis. *Seminars in Nephrology*, 34(6), 586–597. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.09.005>
  
- O’Sullivan, E. D., Hughes, J., & Ferenbach, D. A. (2016). Renal Aging: Causes and Consequences. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(2), 407–420. <https://doi.org/10.1681/asn.2015121308>
  
- Otero González, A. (2011). Envejecimiento y función renal. Mecanismos de predicción y progresión. *MESA REDONDA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA*, 119–130. <https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11085>
  
- Pasala, S., & Carmody, J. B. (2016). How to use. . . serum creatinine, cystatin C and GFR. *Archives of disease in childhood - Education & practice edition*, 102(1), 37–43. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311062>
  
- Patel, S., Rauf, A., Khan, H., & Abu-Izneid, T. (2017). Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 317–325. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>
  
- Paz Ocaranza, M., Riquelme, J. A., García, L., Jalil, J. E., Chiong, M., Santos, R. A. S., & Lavandero, S. (2019). Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 17(2), 116–129. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>

- Peña Rodríguez, J. C. (2018). Función del riñón en la vejez. *Medigraphic*, 16(1), 23–31. <http://www.medigraphic.org.mx/>
- Pérez Loredo, J., Lavorato, C. A., & Negri, A. L. (2015, 11 agosto). *TAsA DE fILTRACION gLOmERULAR mEDIDA y EsTIMADA. nUmEROsOs mÉTODOs DE mEDICIÓN (PARTE I)*. [www.renal.org.ar](http://www.renal.org.ar). <https://www.renal.org.ar>
- Portilla Franco, M. E., Tornero Molina, F., & Gil Gregorio, P. (2016). La fragilidad en el anciano con enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 36(6), 609–615. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.020>
- Raman, M., Middleton, R. J., Kalra, P. A., & Green, D. (2017). Estimating renal function in old people: an in-depth review. *International Urology and Nephrology*, 49(11), 1979–1988. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1682-z>
- Salanova Villanueva, L., Sánchez González, C., Sánchez Tomero, J. A., Aguilera, A., & Ortega Junco, E. (2016). Enfermedad óseo mineral relacionada con la enfermedad renal crónica: Klotho y FGF23; implicaciones cardiovasculares. *Nefrología*, 36(4), 368–375. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.011>
- Schmitt, R., & Melk, A. (2017). Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney International*, 92(3), 569–579. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.036>
- Sturmlechner, I., Durik, M., Sieben, C. J., Baker, D. J., & van Deursen, J. M. (2016). Cellular senescence in renal ageing and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 13(2), 77–89. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.183>
- Valentijn, F. A., Falke, L. L., Nguyen, T. Q., & Goldschmeding, R. (2017). Cellular senescence in the aging and diseased kidney. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 12(1), 69–82. <https://doi.org/10.1007/s12079-017-0434-2>
- Vega, J., Huidobro E., J. P., & Sepúlveda, R. A. (2021). ¿Son equivalentes los diferentes métodos para estimar la función renal en los adultos mayores? *Revista médica de Chile*, 149(2), 187–195. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872021000200187>

- Wang, Y., Levey, A. S., Inker, L. A., Jessani, S., Bux, R., Samad, Z., Khan, A. R., Karger, A. B., Allen, J. C., & Jafar, T. H. (2021). Performance and Determinants of Serum Creatinine and Cystatin C–Based GFR Estimating Equations in South Asians. *Kidney International Reports*, 6(4), 962–975. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.01.005>
- Wang, Y., Zhou, C. J., & Liu, Y. (2018). Wnt Signaling in Kidney Development and Disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 181–207. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.11.019>
- Wei, S. Y., Pan, S. Y., Li, B., Chen, Y. M., & Lin, S. L. (2020). Rejuvenation: Turning back the clock of aging kidney. *Journal of the Formosan Medical Association*, 119(5), 898–906. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.05.020>
- Weinstein, J. R., & Anderson, S. (2010). The Aging Kidney: Physiological Changes. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 17(4), 302–307. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.002>
- Werner, K., Pihlgård, M., Elmståhl, S., Legrand, H., Nyman, U., & Christensson, A. (2017a). Combining Cystatin C and Creatinine Yields a Reliable Glomerular Filtration Rate Estimation in Older Adults in Contrast to  $\beta$ -Trace Protein and  $\beta$ 2-Microglobulin. *Nephron*, 137(1), 29–37. <https://doi.org/10.1159/000473703>
- Werner, K., Pihlgård, M., Elmståhl, S., Legrand, H., Nyman, U., & Christensson, A. (2017b). Combining Cystatin C and Creatinine Yields a Reliable Glomerular Filtration Rate Estimation in Older Adults in Contrast to  $\beta$ -Trace Protein and  $\beta$ 2-Microglobulin. *Nephron*, 137(1), 29–37. <https://doi.org/10.1159/000473703>
- Yang, T., & Xu, C. (2017). Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), 1040–1049. <https://doi.org/10.1681/asn.2016070734>
- Yong, Z., Li, F., Pei, X., Liu, X., Song, D., Zhang, X., & Zhao, W. (2018). A comparison between 2017 FAS and 2012 CKD-EPI equations: a multi-center validation study in Chinese adult population. *International Urology and Nephrology*, 51(1), 139–146. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1997-4>

- Zhou, G., Li, J., Zeng, T., Yang, P., & Li, A. (2019). The regulation effect of WNT-RAS signaling in hypothalamic paraventricular nucleus on renal fibrosis. *Journal of Nephrology*, 33(2), 289–297. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00637->
- Zhou, X. J., Rakheja, D., Yu, X., Saxena, R., Vaziri, N. D., & Silva, F. G. (2008). The aging kidney. *Kidney International*, 74(6), 710–720. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.319>
- Zou, L. X., Sun, L., Nicholas, S. B., Lu, Y., K, S. S., & Hua, R. (2020). Comparison of bias and accuracy using cystatin C and creatinine in CKD-EPI equations for GFR estimation. *European Journal of Internal Medicine*, 80, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.044>
- Zuo, Y., & Liu, Y. (2018). New insights into the role and mechanism of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in kidney fibrosis. *Nephrology*, 23, 38–43. <https://doi.org/10.1111/nep.13472>