



## Función del riñón en la vejez

José Carlos Peña Rodríguez<sup>1</sup>

### Resumen

La edad avanzada cursa con un descenso progresivo de la función renal, sin que se pueda considerar esta caída como diagnóstica de insuficiencia renal. En esta revisión analizaremos las principales publicaciones sobre este tema, qué valores de filtración glomerular (FG) debemos aceptar como normales en los diferentes estratos de edad a partir de los 65 años y qué métodos o variables descritas son las más adecuadas para su medición. La estimación de la FG con creatinina endógena con recolección de orina de 24 horas es muy inexacta y conduce a sobrediagnosticar enfermedad renal crónica (ERC) en la población añosa. Este estudio amerita confirmación con la medición de cistatina C, presencia o no de albuminuria y el empleo de fórmulas (estas últimas más precisas y con menos variabilidad que la depuración de creatinina endógena) con el fin de precisar el grado de pérdida de la función renal. Los datos obtenidos por N Ebert y sus colaboradores permiten establecer con más certeza si estamos en presencia de un descenso real de la FG o sólo se trata de una variación poblacional, sobre todo en pacientes mayores de 85 años con valores de FG de 60 mL/min o menos, que para ese rango de edad, recaen dentro de la normalidad. La aplicación de FAS (*full age spectrum*), la nueva fórmula para estimar FG, recientemente publicada, permitirá tener una idea más clara de lo que ocurre en la vejez, ya que su exactitud y precisión es mayor a otras fórmulas porque incluye un espectro que va desde un año de edad a más 90 años y fue obtenida en una gran población. El curso natural de la vejez se caracteriza por el desarrollo progresivo de glomeruloesclerosis, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arteriosclerosis. Lo importante es establecer si estas lesiones son producto de la edad o son secundarias a padecimientos asociados, tan frecuentes en la población añosa.

**Palabras clave:** Vejez, función renal, medición de nuevas fórmulas, cistatina C, FAS.

### Summary

The aging kidney courses with a progressive decline in function. It is not clear if this loss is part of the aging process or if it is secondary to diseases that frequently affect this population (diabetes, hypertension and others). In this review, we analyze the main publications in the last three decades. What variables or methods to estimate the renal function are the most reliable? For instance, the GFR measured with endogenous creatinine clearance overestimates, in aging patients, end stage renal disease (ERD). To confirm this diagnosis, it is necessary the use of cystatin C and the application of formulas to estimate GFR, instead of creatinine clearance alone. For instance, the data of N Ebert from Berlin in an aging population established that patients older than 85 years with GFR below 60/mL/min not necessarily have renal failure. Furthermore, the new FAS (*full age spectrum*) formula, just recently developed, included patients from one to 90 years of age in a large population. This formula allows the estimation of renal function in older patients, with more precision and less variation. The natural course of the kidney in the aging population (above 65 years) is characterized by progressive glomerular sclerosis, tubular atrophy, interstitial fibrosis and arteriosclerosis. It is important to establish and distinguish if these lesions are part of the aging process or are just the result of diseases that frequently affect this population.

**Key words:** Old age, kidney function, measurement of new formulas, cystatin C, FAS.

www.medigraphic.org.mx

<sup>1</sup> Director Médico. Centro de Diagnóstico Ángeles.

Correspondencia:

Dr. José Carlos Peña

Correo electrónico: josecarlos.pena@saludangeles.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

## INTRODUCCIÓN

Es bien aceptado que la función del riñón se deteriora con el paso de los años y esta alteración es tanto anatómica como funcional. En la actualidad, este problema es cada vez mayor, al sumarse el aumento de la expectativa de vida de la población.

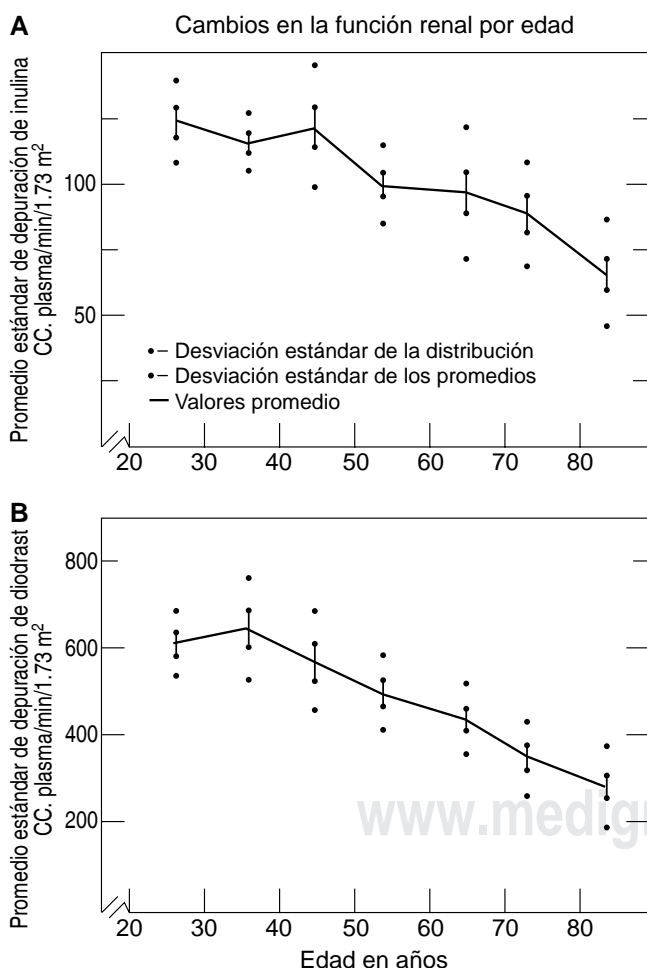
La *Figura 1* muestra el estudio de Davies y Shock de 1950,<sup>1</sup> donde informan con claridad y por primera vez la pérdida progresiva de la función renal con la edad, estudiada con depuración de inulina y PAH (flujo plasmático renal).

El envejecimiento es un proceso biológico natural e inevitable. Con el paso de los años, los riñones desarrollan cambios tanto anatómicos como fisiológicos que no son sólo responsabilidad de la senectud normal de los órganos, sino también de enfermedades asociadas como ateroscle-

rosis, hipertensión y diabetes, que se presentan con más frecuencia en esta época de la vida.

En esta revisión tenemos que separar dos situaciones que afectan a este órgano en la vejez: la alteración funcional y los cambios histopatológicos; cuáles de estos cambios anatómicos (arterionefrosclerosis) son atribuibles al envejecimiento y cuáles a enfermedades asociadas al gran número de padecimientos que pueden afectar el riñón senescente.<sup>2,3</sup> Tanto los nefrólogos como los patólogos deben discernir si las alteraciones glomerulares, tubulointersticiales y vasculares son en realidad las responsables de los cambios funcionales que se ven en el riñón de la vejez, o bien, deben atribuirse a otras enfermedades o a una mezcla de ambas. De hecho, para mí resulta difícil interpretar si los cambios morfológicos del riñón añoso son sólo producto de la edad o el resultado de una enfermedad crónica de los riñones.

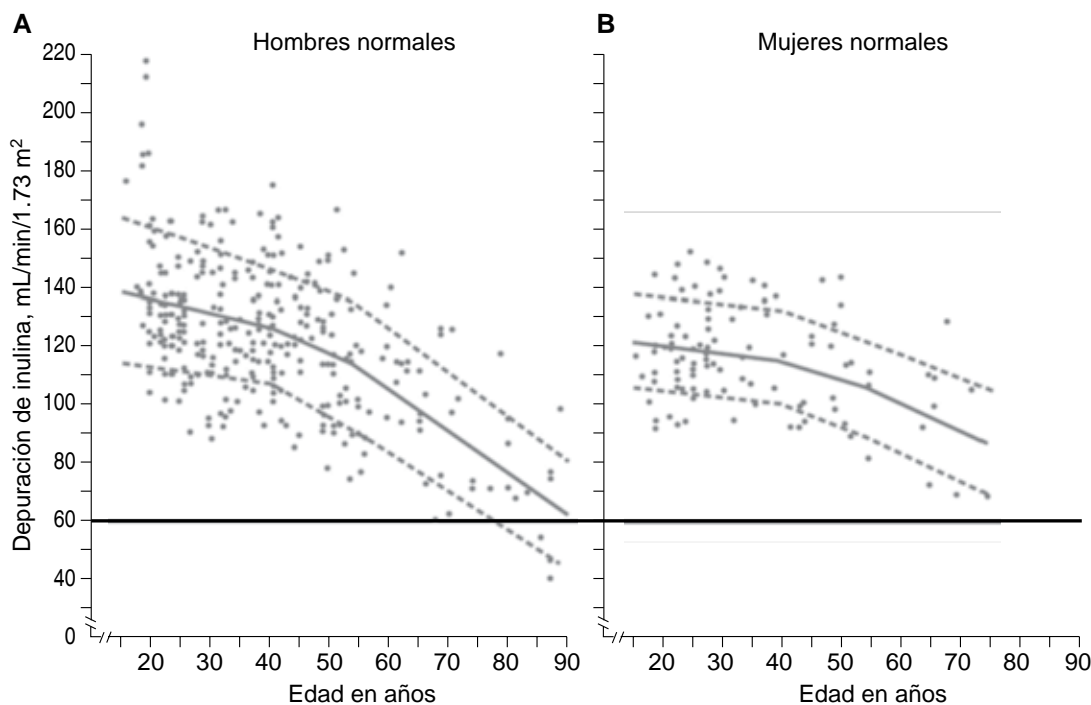
**Figura 1:** Estudio de Davies y Shock.



Modificado de Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950; 29 (5): 496-507.<sup>1</sup>

## CAMBIOS FUNCIONALES EN EL RIÑÓN SENESCENTE

El envejecimiento de los riñones debe ser discutido en el contexto de lo que se acepta como normal. Por ejemplo, una definición epidemiológica sería aquella donde cifras arriba o abajo de un valor determinado indicarían si una función es normal o anormal (digamos, la tasa de FGe —filtración glomerular estimada—) y dirimirían el límite entre salud y enfermedad. ¿Por qué ha sido esto? Básicamente, debido a que una FG abajo de 60 mL/min es considerada anormal a cualquier edad, y las poblaciones donde se estimaron las fórmulas de la FG provienen de poblaciones jóvenes no añosas. Así, a un hombre o una mujer de 80 años, sano para su edad y con una FG menor a 60 mL/min, ¿estamos justificados a calificarlo de daño renal crónico que amerite tratamiento, o bien, sólo se trata del deterioro normal del órgano? La morfología y función del riñón de un sujeto sano a lo largo de su vida se alteran en ausencia de enfermedades o factores de riesgo de enfermedad renal crónica (ERC). Aquí es importante señalar que los datos con los cuales las guías KDIGO<sup>4</sup> establecieron los diferentes estadios de daño renal se basaron en el estudio de Davies y Shock<sup>1</sup> (*Figura 1*). Existe otro trabajo, publicado por L Wesson en 1969,<sup>5</sup> con depuración de inulina. Este autor —alumno y colaborador del Dr. Homer W Smith— era un experto en el manejo de la inulina y los estudios de depuración. Como se ve en la *Figura 2*, tomada de su libro,<sup>6</sup> el autor estudió una población numerosa de hombres entre los 18 y 75 años; la población de mujeres era mucho más escasa: arriba de los 75 años, el número de casos era de 12 hombres y cero mujeres. De estos 12 varones, sólo tres estaban por debajo de 60 mL/min, dos estaban arriba de 100 mL/min, y los restantes siete, entre 70 y 100 mL/min.



**Figura 2:**

Ver explicación en el texto.

Modificado de Wesson LG. Renal hemodynamics in physiological states. In: Wesson LG, editor. *Physiology of the human kidney*. New York, NY: Grune & Stratton; 1969. pp. 96-108.<sup>5</sup>

**Tabla 1:** Población del estudio BIS (*Berlin Initiative Study*) de Ebert N et al.<sup>7,8</sup>

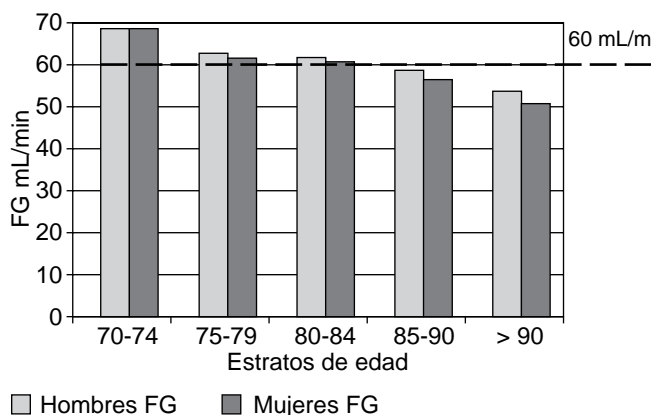
Edad	Hombres	Mujeres	Total
70-74	251	322	573
75-79	212	264	476
80-84	213	216	429
85-90	181	204	385
> 90	124	82	206
Total	981	1,088	2,069

min. Con este número de sujetos es difícil establecer el valor real de la FG en esta población añosa.

En Alemania, N Ebert y su grupo,<sup>7,8</sup> en 2009, iniciaron un estudio observacional prospectivo denominado *Berlin Initiative Study* (BIS) en sujetos mayores de 70 años. La función renal fue estudiada en 2,069 sujetos aparentemente sanos, con yohexol como estándar de oro y un promedio de edad de 80.4 años. El propósito era seguirlos por un periodo de ocho años; en el quinto año del estudio (2015) realizaron un corte para analizar los resultados obtenidos hasta ese momento (*Tabla 1*).

Es importante señalar que el número de pacientes estudiados con más de 90 años fue de 124 hombres (12.6%) y 82 mujeres (7.5%), para ser la serie más grande de pacientes añosos estudiada en el mundo hasta entonces (*Tabla 1*).

**Figura 3:** Estudio de N Ebert del *Berlin Initiative Study*. Ver explicación en el texto.



Modificada de Ebert N, Loesment A, Martus P, Jakob O, Gaedeke J, Kuhlmann M et al. Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (8): 1307-1314.

La FG de los 70 años en adelante estuvo por arriba de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> hasta la edad de 85 años, en que ocurrió una caída progresiva de la FG (ver *Figura 3*, modificada de N Ebert et al).<sup>7</sup>

Además, estos autores, en esta misma población, emplearon todas las fórmulas conocidas para estimar la función renal con el uso de creatinina y cistatina C en suero y las contrastaron con su estándar de oro, el yohexol. Como

se ve en la [Figura 4](#), la cistatina sérica tiene un ascenso progresivo más regular que la creatinina sérica, tal como fue demostrado también por Shlipak y sus colegas en el año 2005.<sup>9,10</sup>

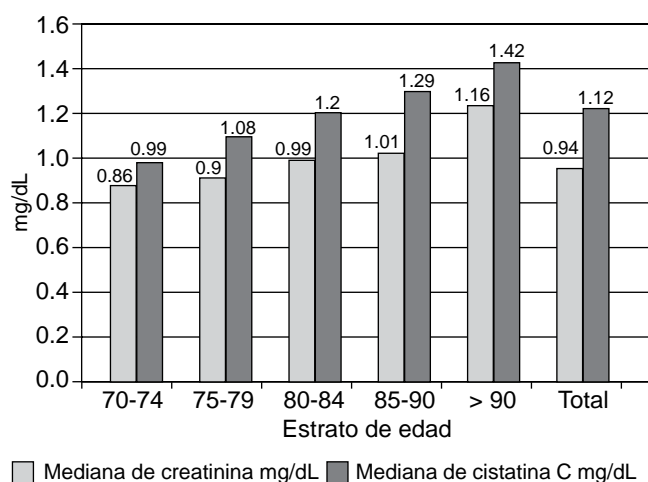
Como ya se mencionó, N Ebert y su equipo<sup>7</sup> hicieron un corte transversal de su estudio prospectivo del *Berlin Initiative Study* (BIS)<sup>8</sup> en 2010-2011 y analizaron 570 pacientes de esa población, con una media de edad de 78.5 años. Cuantificaron el área bajo la curva de yohexol en muestras de sangre obtenidas a los 300 y a los 1,440 minutos para estimar la FG. Encontraron un coeficiente de correlación muy significativo ( $r = 0.90$ ) entre ambos grupos;

sin embargo, la diferencia entre  $mGFR_{300}$  y  $mGFR_{1440}$  fue de 29% > de 30 mL/min y de 35%  $\leq$  30 mL/min. Aun así, las curvas de descenso de la FG con ambos métodos de medición no fueron diferentes de los 70 a los 90 años, y comparadas con todas las fórmulas conocidas ([Tabla 2](#)). En él se utilizaron dos ecuaciones adicionales a las comúnmente usadas para estimar la FG y se compararon con lo que ellos consideraron su estándar de oro: la depuración de yohexol. Como se ve, 48% de los pacientes tuvieron una FG menor de 60 mL/min. La FG estimada con fórmulas siempre fue menor a la obtenida con yohexol, como se resume en la [Tabla 2](#). La más cercana fue la de Cockcroft y Gault<sup>11</sup> (45.1%), y la más baja, MDRD<sup>12</sup> (27.7%).

En fechas recientes, un grupo de estudio encabezado por Pottel<sup>13</sup> desarrolló una nueva fórmula para FG<sub>e</sub> (GFRe) denominada FAS (*full age spectrum formula*), que permite estimar la FG a lo largo de todo el espectro de edad de uno a más de 90 años; fue examinada en 6,870 pacientes en tres rangos de edad ([Figura 5](#)).

Para diseñar esta nueva fórmula (FAS), se utilizaron las fórmulas de Schwartz y sus colaboradores<sup>14</sup> para sujetos menores de 18 años y la de EPI CKD<sup>15</sup> para los individuos mayores de 18 años. Estas fórmulas se contrastaron con la medición de la FG con tres compuestos (inulina, yohexol y iodotalamato) que se estudiaron en cohortes transversales en Europa (Francia, Alemania, Bélgica, Noruega e Inglaterra) y los Estados Unidos (Rochester, Minnesota). En la [Tabla 3](#) se ejemplifican las fórmulas diseñadas para calcular la FG con FAS; en la [Tabla 4](#) se muestran los valores para infantes y adolescentes para corregir la creatinina expresada en  $\mu\text{mol}$  o en mg/dL; con estos datos se obtuvo un valor Q para corregir la creatinina en suero en mg/dL, o bien, se utiliza la estatura con este mismo fin. El valor de Q es una constante derivada de la media o la mediana de la creatinina sérica para edad y sexo en poblaciones sanas,

**Figura 4:** Valores de cistatina C y creatinina del estudio BIS.



Modificado de Ebert N, Loesment A, Martus P, Jakob O, Gaedeke J, Kuhlmann M et al. Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (8): 1307-1314.

**Tabla 2:**

	N	Media	Mediana	Desv. est.	Percentil 25	Percentil 75	FG < de 60 mL/min (%)
FG m	570	60.3	60.7	16.4	48.9	71.5	273 (47.9)
Cockcroft y Gault	570	62.8	61.8	18.8	60.7	74.3	257 (45.1)
MDRD	570	70.8	70.6	19.8	57.3	84.5	158 (27.7)
CKD Epi	570	68.5	70.8	17.4	57.0	83.4	172 (30.2)
Cyst C1	570	71.8	72.4	20.5	56.6	85.8	164 (28.8)
Cyst C3	570	65.1	65.7	18.1	52.1	77.2	221 (38.8)
Cyst C4	570	70.0	70.4	19.2	56.2	84.6	171 (30.0)

Tomado y modificado de: Ebert N, Loesment A, Martus P, Jakob O, Gaedeke J, Kuhlmann M et al. Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (8): 1307-1314.<sup>7</sup>

Figura 5: Número de nefronas se reduce con la edad.

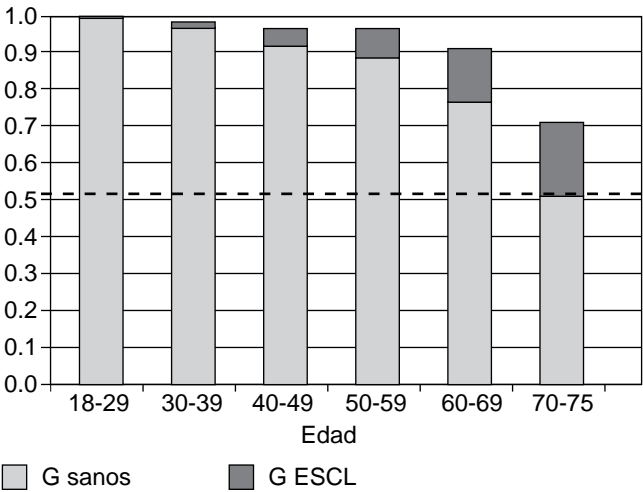


Tabla 3: Fórmulas para estimar la FG con FAS.

FAS – FGe =  $107.3 \div (\text{Creat}_{\text{suero}} \div Q)$   
para  $2 \leq \text{edad} \leq 40$  años  
FAS – FGe =  $107.3 \div (\text{Creat}_{\text{suero}} \div Q)$   
 $\times 0.988^{(\text{edad}-40)}$  para edad > 40 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

Modificado de: Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31 (5): 798-806.

enlistadas en la [Tabla 4](#); <sup>15</sup> fue deducido de un estudio previo de intervalo de referencia de creatinina en suero. Con este valor Q, se corrige la creatinina en suero obtenida en la población estudiada y se aplica en la fórmula derivada para el cálculo de la FG a lo largo del espectro de edad, tal como se especifica en la [Tabla 3](#).

Extrapolar datos de adultos jóvenes a adultos mayores puede ser engañoso; por eso, la fórmula FAS permitirá en el futuro corregir en forma exitosa esta diferencia, ya que ahora, con este estudio, <sup>13</sup> contamos con una población adecuada y significativa de adultos mayores. De hecho, el

Tabla 4: Valores Q para la ecuación de FAS (creatinina mediana en  $\mu\text{mol/L}$  (mg/dL) de acuerdo a talla y edad.

Edad en años	Talla en cm	Q $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)
Niños y niñas		
1	75.0	23 (0.26)
2	87.0	26 (0.29)
3	95.5	27 (0.31)
4	102.5	30 (0.34)
5	110.0	34 (0.38)
6	116.7	36 (0.41)
7	123.5	39 (0.44)
8	129.5	41 (0.46)
9	135.0	43 (0.49)
10	140.0	45 (0.51)
11	146.0	47 (0.53)
12	152.5	50 (0.57)
13	159.0	52 (0.59)
14	163.0	54 (0.61)
Adolescentes hombres		
15	172.0	64 (0.72)
16	176.0	69 (0.78)
17	178.0	72 (0.82)
18	179.0	75 (0.85)
19	180.0	78 (0.88)
Adultos hombres		
$\geq 20$	$\geq 181.5$	80 (0.90)
Adolescentes mujeres		
15	164.5	57 (0.64)
16	166.0	59 (0.67)
17	166.5	61 (0.69)
18	167.0	61 (0.69)
19	167.5	62 (0.70)
Adultos mujeres		
$\geq 20$	$\geq 168.5$	62 (0.70)

\*La talla es la talla mediana de acuerdo con la edad en niños y adolescentes a la edad especificada (tablas de acuerdo con las curvas de crecimiento en Bélgica). Para las expresiones matemáticas para el valor de Q para talla y edad, ver artículo de Hoste L, Dubourg L, Selistre L, De Souza VC, Ranchin B, Hadj-Aïssa A et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 (5): 1082-1091. <sup>24</sup>

número de sujetos estudiados para desarrollar esta fórmula fue de 6,870; de éstos, 1,764 eran mayores de 70 años (829 mujeres y 955 hombres) ([Tabla 5](#)). En resumen: la ecuación FAS ([Tabla 4](#)) es una buena alternativa a las ecuaciones de Schwartz, <sup>14</sup> CKD-EPI <sup>15</sup> y BIS1. <sup>6,7</sup> Permite una continuidad en la predicción de la FG estimada a lo largo de todas las edades. Tiene una forma matemática simple, con valores



**Tabla 5:** Características de los pacientes (6,870) del estudio FAS.<sup>12</sup>

Edad por grupo (años)	Sexo	N	Medias de edad (años)	Altura (cm)	Peso (Kg)	FGm (mL/min)	Cr (mg/dL)	Cr (μmol/L)
< 18	M	414	11.3 (3.1)	141.8 (19.1)	37.0 (14.4)	95.0 (32.8)	0.69 (0.33)	61 (29)
	F	321	11.3 (3.3)	140.4 (18.0)	37.2 (14.4)	93.9 (29.2)	0.63 (0.27)	56 (24)
18-70	M	2,293	52.6 (12.7)	174.7 (7.1)	81.4 (15.8)	78.4 (28.1)	1.10 (0.50)	97 (44)
	F	2,078	53.5 (12.7)	162.5 (6.7)	69.8 (16.0)	78.8 (24.3)	0.83 (0.38)	73 (34)
≥ 70	M	935	77.7 (5.5)	171.4 (7.2)	81.0 (14.4)	53.7 (21.0)	1.35 (0.61)	119 (54)
	F	829	77.2 (5.3)	158.7 (6.8)	69.7 (14.8)	57.7 (20.3)	0.98 (0.45)	87 (40)

fijos de Q para adultos y adultos mayores. La ecuación FAS es particularmente interesante para aplicar en estudios de seguimiento longitudinal, pero su valor potencial debe confirmarse con más estudios. El valor de Q debe ser validado en nuestras poblaciones, ya que está calculado para aplicar en población caucásica.

En la [Tabla 5](#) se resumen las características de los pacientes. La FG medida muestra el descenso que ocurre en los diversos rangos de edad, que es el reflejo de lo que pasa en el riñón senescente en comparación con el riñón adolescente o adulto. Este descenso se acompaña de un aumento en la creatinina del suero y este valor se utilizará para estimar la FG con las tres fórmulas empleadas en el estudio.<sup>12</sup>

¿Una FG < 60 mL/min debe ser considerada anormal a todas las edades? Es claro aceptar que en pacientes jóvenes este valor puede ser anormal, pero en un adulto mayor no lo es necesariamente. El 75% de los pacientes en estadio 3A (FGe de 45 a 59) de daño renal sin albuminuria tiene un pronóstico muy benigno en general. Por ello, en pacientes añosos, ¿este valor es en realidad una enfermedad o sólo el resultado de un proceso normal del envejecimiento? Aceptamos la arterioesclerosis cerebral como un proceso normal de la vejez; ¿por qué rechazar como cambio fisiológico normal el descenso de la función renal dentro de ciertos límites y sin comorbilidades que incidan en su lesión?

La medición de la FG con el empleo de creatinina como valor fundamental puede aumentar de manera artificiosa el número de pacientes añosos con reducciones importantes de la FGe y diagnosticarlos como insuficientes renales sin que necesariamente sea el caso ([Tabla 2](#) y [Figura 2](#)). Un ejemplo claro sería el siguiente: paciente añoso de 75 años, adelgazado y sano. Se le practicó una depuración de creatinina endógena; el valor en suero fue de 1.1 mg/dL y su excreción urinaria fue de 750 mg en 24 horas; su depuración de creatinina calculada fue de 47.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. ¿Este valor es normal o anormal para su edad?

Calculemos este mismo valor con la fórmula FAS (107/(1.1/0.90) 0.988<sup>(75-40)</sup>); obtendríamos 57.37 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. La razón para esta tremenda discrepancia radica en que la fórmula FAS considera una corrección para la edad, la masa muscular, el sexo y la raza. Es más, si utilizamos la cistatina C<sup>16</sup> como medida de función renal, al eliminar totalmente la participación de la masa muscular, el valor de la FG puede ser aún más cercano a la realidad que con las fórmulas utilizadas para la estimación de la FG: Cockcroft y Gault, Schwartz, MDRD, EPI-CKD, pero no necesariamente para FAS. Ya comentamos con amplitud el comportamiento de la FG en el estudio de Ebert y su equipo, resumido en el [Tabla 2](#) y la [Figura 3](#). Ya concluimos que la FG disminuye con la edad aun en la población sana. Además, de acuerdo con los estudios de Ann O'Hare,<sup>17</sup> con la misma FG, los pacientes añosos tienen un menor riesgo de desarrollar ERCT en los siguientes dos a cinco años que los pacientes jóvenes. Sin embargo, el riesgo de muerte es mayor en esta población añosa, comparada con la población joven.

La siguiente pregunta que trataremos de contestar es: ¿los cambios estructurales en el riñón explican el descenso de la FG con la edad?

## CAMBIOS ESTRUCTURALES EN EL RIÑÓN SENESCENTE

En 1973, Darmady y sus colaboradores,<sup>18</sup> en un artículo ahora clásico titulado *The parameters of the aging kidney*, en material de autopsia, estudiaron cortes de riñón de 105 individuos cuya edad osciló del nacimiento a los 101 años de edad que habían presentado muerte súbita y sin enfermedad renal o hipertensión arterial conocida. El hallazgo más sobresaliente de este estudio fue una reducción del volumen de las nefronas que inició entre la tercera y cuarta década de la vida y que mantuvo una relación de tres a uno en el cociente del área de la superficie glomerular con la del volumen del tubo proximal a lo largo de la vida. La disminución en el tamaño de las nefronas fue más conspicua en las nefronas yuxtamedulares. También

se observó una hipertrofia de la media y proliferación de la íntima en los vasos pequeños.

Una manera de definir si estamos en presencia de un riñón saludable son los estudios practicados en donadores sanos de riñón. Denic y su grupo<sup>19</sup> de la Clínica Mayo y de la *Cleveland Clinic* incluyeron 2,052 donadores vivos de 18 a 77 años. En estos estudios se contaba con una biopsia de riñón de cada sujeto, además de tomografía computarizada con medio de contraste, US y resonancia magnética de los riñones, depuración de iodotalamato (mGFR), albúmina en orina de 24 horas y presión arterial ambulatoria. Así, se encontró que un hombre sano de 70 años presentaba lesiones de senescencia en su riñón que no se ven en un muchacho de 20 años. ¿Son estas lesiones propias de la edad o son realmente alteraciones de una enfermedad renal que afecta a la población añosa? Esta controversia es la que nos ocupa y que trataremos de aclarar a lo largo de esta revisión, así como plantear la pregunta de si existe o no una epidemia de daño renal en el paciente añoso, como se ha sugerido.

En este trabajo de Denic y sus colegas,<sup>19</sup> primero se estudió la anatomía macroscópica con el angiograma de la tomografía escaneada y diversas variables: el volumen del riñón, la corteza y la médula. Se encontró que la corteza disminuye con la edad y la médula se incrementa, lo que mantiene un tamaño estable del riñón; sin embargo, de los 70 años en adelante, la masa renal inicia su decremento. La glomerulosclerosis de la edad impacta primero a los glomérulos de la superficie. Los glomérulos yuxtamedulares se hipertrofian para compensar, así como los túbulos de

esta región. El descenso de FGm se puede explicar parcial, pero no totalmente, por la reducción del volumen cortical. Así, por ejemplo, en esta población, el descenso no ajustado fue de 6.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> por década de edad (p < 0.001), y el descenso ajustado para el volumen cortical fue de 4.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> por década (p < 0.001). De manera paradójica, la disminución de la FG medida desde la población joven hasta la población añosa por década no correlaciona con la reducción de la corteza renal. Otro factor que cambia el aspecto patológico y radiológico de la corteza renal es la presencia de cicatrices, que le da al riñón una apariencia rugosa; los autores le dieron una calificación de más o menos rugosidad, que oscilaba de cero a dos. Con estos estudios concluyeron que el volumen cortical disminuye, el volumen medular aumenta, aparecen cicatrices focales en la corteza renal y la rugosidad de la superficie renal se incrementa.<sup>20</sup> ¿Cuáles son las alteraciones más comunes en orden de prevalencia? Aparece primero la esclerosis global del glomérulo, algo de atrofia tubular, discreta fibrosis intersticial y datos leves de arterioesclerosis. La puntuación de esclerosis renal aumenta con la edad. Para hacerlo más claro, estos autores obtuvieron de uno a 54 glomérulos en cada biopsia, contaron el número de glomérulos esclerosados y los analizaron por décadas de edad (18-77 años) al momento de la biopsia,<sup>20</sup> tal como se ve en la [Tabla 6](#). El número de glomérulos esclerosados fue la base tomada como normal dependiendo del número de glomérulos en la biopsia. Si el paciente tenía 70 años y una biopsia con 9-16 glomérulos, lo normal para esa edad eran cuatro glomérulos esclerosados. Si en la biopsia se

**Tabla 6:** Número de glomérulos globalmente esclerosados (> 95th percentile) versus número de glomérulos por sección a diferentes edades.

Edad	1	2	3 a 4	5 a 8	9 a 16	17 a 32	33 a 48	49 a 64
18-29	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
30-34	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.5
35-39	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	1.5	2.0	2.0
40-44	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	2.0	2.5	3.0
45-49	0.5	0.5	1.0	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0
50-54	1.0	1.0	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	5.0
55-59	1.0	1.0	1.5	1.5	2.0	3.5	4.5	6.0
60-64	1.0	1.5	1.5	2.0	2.5	4.0	5.5	7.0
65-69	1.0	2.0	2.0	2.5	3.0	4.5	6.5	8.0
70-74	1.0	2.0	2.5	3.0	4.0	5.5	7.5	9.0
75-77	1.0	2.0	2.5	3.0	4.0	6.0	8.0	9.5

Modificado de Kremers WK, Denic A, Lieske JC, Alexander MP, Kaushik V, Elsherbiny HE et al. Distinguishing age-related from disease-related glomerulosclerosis on kidney biopsy: the Aging Kidney Anatomy study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (12): 2034-2039.

encontraban siete glomérulos esclerosados, esto sugeriría la presencia de daño renal agregado al daño existente por vejez. Los hallazgos de todas las biopsias se correlacionaron con el número de glomérulos esclerosados, con la hipertensión arterial y encontraron un  $OR = 1.8$  ( $p < 0.04$ ); con la fibrosis intersticial  $> 5\%$  la  $OR = 6.2$  ( $p < 0.001$ ). Con la  $FGm < 80$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, la correlación no fue significativa ( $OR = 1.22$   $p = 0.32$ ).

En estudios estereológicos en las secciones de tejidos calcularon el volumen y la densidad de los glomérulos. Al hipertrofiarse los glomérulos y dilatarse los túbulos, la densidad glomerular tiende a disminuir. Los resultados de la microanatomía con la edad fueron los siguientes:

La nefroesclerosis aumenta en forma de:

- Glomeruloesclerosis
- Aparición de glomérulos isquémicos
- Atrofia tubular
- Fibrosis intersticial
- Arterioesclerosis

La hipertrofia glomerular es secundaria a que:

- Se reduce la densidad de los glomérulos,
- ¿Compensación por nefroesclerosis?

Investigaron si la macroanatomía se reflejaba en los hallazgos de la microanatomía. Para esto analizaron el volumen cortical y la rugosidad en los estudios de imagen. La hipertrofia glomerular correlacionó con una área mayor de la corteza del riñón.

Para estimar el número de nefronas por cada riñón utilizaron el *CT scan* y el volumen de la corteza en mm<sup>3</sup>, así como la densidad glomerular, también en mm<sup>3</sup>. El número de glomérulos se calculó con la siguiente fórmula:<sup>18</sup>

No estimado = volumen cortical x densidad glomerular ÷ 2 x 1.43 (reducción por el formol) x 1.268 (reducción de la perfusión).

Se estudiaron 1,608 donadores en los que incluyeron las variables que predicen la disminución en el número de nefronas, como son: número de nefronas al nacer, peso al nacer, edad (mayores de 65 años), baja estatura, historia familiar de ERC, disminución de la FG e hiperuricemia.<sup>20,21</sup> Como se ve en la *Figura 5*, el número de nefronas disminuyó de 1,000,000 por riñón en el estrato de edad de 18-29 años a 500,000 mil en el estrato de 70-77 años.<sup>19,20</sup> Sin embargo, el número de glomérulos esclerosados en el último estrato es de 48%, pero la reducción de la corteza es de sólo 16%, que correlaciona con la disminución en

el número de glomérulos. Los autores concluyen que es posible que muchas de las nefronas se reabsorban, otras se pierdan o no sean detectadas por la biopsia, y de ahí surge la discrepancia.

De todos estos estudios se puede concluir que:

- La nefroesclerosis ocurre con la edad.
- La nefroesclerosis conduce a pérdidas de nefronas.
- No se puede decir que exista una epidemia de ERC, sino solamente una reducción progresiva en el número de nefronas propias de la edad, y eso se traduce en un descenso de la FG.

### ¿Qué significado clínico práctico tiene el riñón en la vejez?

El descenso de la función renal en la senescencia tiene relevancia clínica importante en el manejo de los pacientes añosos. Por ejemplo, debemos ajustar las dosis de medicamentos hidrosolubles que se depuran por el riñón, ser cautelosos con el manejo de AINE, con los medios de contraste y algunos antibióticos. El descenso de la función renal con la edad hace más sensible a esta población a desarrollar cuadros de lesión renal aguda, lo que a su vez, favorece la progresión hacia enfermedad renal crónica.<sup>22</sup> Ya mencionamos que la disminución de la función renal por edad no aumenta el riesgo de muerte y tampoco impide a esta población mayor de 70 años ser donadores prospectivos de riñón.<sup>23</sup>

## CONCLUSIONES

El curso natural de la vejez se acompaña de nefroesclerosis progresiva, caracterizada por glomeruloesclerosis, atrofia tubular, fibrosis intersticial y arterioesclerosis. A pesar de la reducción de nefronas corticales, la hipertrofia de las nefronas remanentes, especialmente de la médula, mantiene el volumen del riñón, que sólo se reduce a edad muy avanzada (más de 85 años). La nefroesclerosis y la pérdida del volumen cortical no explican la caída de la función renal en el anciano.

Valores o umbrales fijos de FG son difíciles de interpretar, porque no consideran la pérdida progresiva de la función renal que ocurre de forma normal con la edad. Es importante señalar que la medición de la FG con creatinina endógena es muy inexacta y conduce a sobrediagnosticar ERC en la población añosa. Posiblemente, una FG que defina ERC en pacientes añosos  $> 85$  años está en la vecindad de 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Los estudios ameritan confirmación con cistatina C, presencia de albuminuria y empleo de fórmulas (estas últimas, mejores que la depu-



ración de creatinina endógena) con el fin de precisar el estadio de la función renal. Los datos obtenidos por N Ebert y sus colaboradores<sup>6,7</sup> permiten establecer con más certeza si estamos en presencia de un descenso real de la FG o sólo se trata de una variación poblacional, sobre todo en pacientes mayores de 85 años. La FG medida o estimada menor a 60 mL/min puede caer dentro de la normalidad. La aplicación de FAS (*full age spectrum*),<sup>12</sup> la nueva fórmula para estimar FG, permitirá tener una idea más clara de lo que ocurre en la vejez, ya que su exactitud y precisión son mayores a las de otras fórmulas. La razón fundamental es que incluye un espectro que va desde un año a más de 90 años de edad, obtenido en una gran población.

## REFERENCIAS

- Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950; 29 (5): 496-507.
- Lindeman RD, Goldman R. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol*. 1986; 21 (4-5): 379-406.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985; 33 (4): 278-285.
- Goyal VK. Changes with age in the human kidney. *Exp Gerontol*. 1982; 17 (5): 321-331.
- Wesson LG. Renal hemodynamics in physiological states. In: Wesson LG, editor. *Physiology of the human kidney*. New York, NY: Grune & Stratton; 1969. pp. 96-108.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-150.
- Ebert N, Loesment A, Martus P, Jakob O, Gaedeke J, Kuhlmann M et al. Iohexol plasma clearance measurement in older adults with chronic kidney disease-sampling time matters. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (8): 1307-1314.
- Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32 (6): 997-1005.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005; 352 (20): 2049-2060.
- Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, Ix J, Fried LF, De Boer I et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 (1): 147-155.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16 (1): 31-41.
- Levey AS, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Assessing the progression of renal disease in clinical studies: effects of duration of follow-up and regression to the mean. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1991; 1: 1087-1094.
- Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31 (5): 798-806.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20 (3): 629-637.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150 (9): 604-612.
- Rule AD, Bailey KR, Lieske JC, Peyser PA, Turner ST. Estimating the glomerular filtration rate from serum creatinine is better than from cystatin C for evaluating risk factors associated with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013; 83 (6): 1169-1176.
- O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (10): 2758-2765.
- Darmady EM, Offer J, Woodhouse MA. The parameters of the ageing kidney. *J Pathol*. 1973; 109 (3): 195-207.
- Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P et al. The substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (1): 313-320.
- Kremers WK, Denic A, Lieske JC, Alexander MP, Kaushik V, Elsherbiny HE et al. Distinguishing age-related from disease-related glomerulosclerosis on kidney biopsy: the Aging Kidney Anatomy study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (12): 2034-2039.
- Denic A, Glassock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016; 23 (1): 19-28.
- James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet*. 2010; 376 (9758): 2096-2103.
- Berger JC, Muzaale AD, James N, Hoque M, Wang JM, Montgomery RA et al. Living kidney donors ages 70 and older: recipient and donor outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (12): 2887-2893.
- Hoste L, Dubourg L, Selistre L, De Souza VC, Ranchin B, Hadj-Aïssa A et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29 (5): 1082-1091.