

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

Departamento de Medicina



**Diferencia entre Disminución del Filtrado Glomerular  
e Insuficiencia Renal en el Anciano.  
Valor del hematocrito, Urea y Género como Screening  
de la Insuficiencia Renal Crónica  
La fórmula HUGÉ**

**Tesis Doctoral realizada por:**  
Joaquin Antonio Alvarez Gregori

**Dirigida por:**  
Prof. Dr. D. Juan Florencio Macías Nuñez

2010



Juan Florencio Macías Nuñez, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca

INFORMA

Que la Tesis Doctoral realizada en esta Universidad por D. Joaquin Antonio Alvarez Gregori con el título ***“Diferencia entre Disminución del Filtrado Glomerular e Insuficiencia Renal en el Anciano. Valor del hematocrito, urea y género como screening de la insuficiencia renal crónica. La fórmula HUGE”***, bajo mi dirección, reúne los requisitos necesarios de calidad, originalidad y presentación exigibles a una investigación científica y está en condiciones de ser sometida a la valoración del Tribunal encargada de juzgarla.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente en:

Salamanca a 10 de enero de 2011

Prof. Dr. D. Juan Florencio Macías Núñez



*Dedicado a mis padres, Antonio y María Teresa, que siempre han creído en mí y me han depositado su confianza, apoyo y amor incondicional.*

*Al amor de mi vida, Yasmine, para la que no tengo palabras por ser mi motor día a día, por rescatarme en los momentos de flaqueza, por ser como es y estar a mi lado compartiendo alegrías y penas.*

*A mi suegro, el Dr. Bouchotrouch, un gran médico y persona que, a pesar de perder la batalla contra el cáncer, ganó la guerra pues su legado y su memoria perdurarán en el tiempo.*



## **AGRADECIMIENTOS**

Esta parte es para mi a la vez la más grata y la más difícil de escribir ya que estoy seguro de que por mucho que me esfuerce alguna de las personas que me han ayudado a llevar a buen puerto esta empresa quedará en el anonimato, por tanto, vayan por delante para ellos, mis más sinceras disculpas.

Me gustaría comenzar dándole las gracias a los compañeros de profesión del Hospital Universitario de Salamanca, del Hospital Infanta Cristina de Badajoz, Hospital Comarcal de Don Benito, Centros de Salud de España y también del extranjero que han colaborado con el reclutamiento y seguimiento de los pacientes, sin ellos esta Tesis Doctoral no habría sido posible de realizar. Ellos son los nefrólogos García N., Juncos L. y Musso C. G. (de Córdoba y Buenos Aires, Argentina), Garrido J. (Viseu, Portugal), Fraile P., Lerma J.L. y Rodríguez Combes J.L. (Salamanca, España), Grande J. (Zamora, España), Robles N.R. (Badajoz, España), Rodríguez J.C. (Las Palmas de Gran Canaria, España). Internistas: Calabria F., Funtowic G., Scibona P., Waissman G. (Buenos Aires, Argentina), y Bueno C., Romero Requena J. (Badajoz, España); Cardiólogos: Ingaramo R. (Trelew, Argentina), Puppi L.M., (Buenos Aires, Argentina) y Martín Luengo C. (Salamanca, España); Geriatras: Jaramillo E. (Cáceres, España), Rodríguez Mañas L. y Pablos Hernández C. (Salamanca, España); Bioquímica clínica: Zaro Bastanzuri M.J. (Badajoz, España) y García García C. (Salamanca, España) y de Medicina Nuclear, Ruano R. (Salamanca, España)

Mi gratitud a los diferentes profesores del programa de Doctorado de Avances en Medicina Interna por ampliar mis conocimientos ayudándome a crecer intelectualmente y dotarme de las herramientas teóricas y prácticas necesarias para poder llevar a cabo labores de investigación con las suficientes garantías.

Con especial cariño, mi reconocimiento a D<sup>a</sup> Estrella Muñoz García, secretaria del Departamento de Medicina, sin cuya asistencia, consejo y orientación no habría podido sobrepasar el “listón burocrático”.

A los Doctores D. Jose Ignacio Paz Bouza y D. Jose Carretero, anterior y presente Decano de la Facultad de Medicina, grandes profesionales y amigos donde siempre hemos encontrado comprensión y apoyo tanto personal como profesionalmente.

A Alfonso Romero Furones, el coordinador de la UDMFYC de Salamanca hasta el año pasado, un grandísimo médico que me enseñó lo que significaba la Medicina de Familia expandiendo mi humanidad, mi profesionalidad y motivación hasta límites insospechados.

Maite, la “secre” de la UDMFYC, la que hace que todo funcione, a la que en estos momentos le quiero dar mi más profundo cariño y apoyo, decirle que está continuamente en nuestros pensamientos y que esta batalla la va a ganar!!!.

A Doradía García Rabanal “Dori”, nuestra actual Jefa de Estudios en la UDMFYC y que, a pesar de las “turbulencias”, reconozco ha superado nuestras expectativas y ha sabido ganarse nuestro respeto

y nuestra confianza, demostrando que es una gran médico, buena “jefa” y mejor persona.

Como olvidar a mis “compis de residencia” de MFYC. Han sido muchos años viviendo, madurando. Hemos pasado de todo. Juntos hemos reído y llorado, nos hemos casado (algunos) y sido padres (otros). Lo siento chicos, pero a mi todavía no me ha tocado. Nunca olvidaré todos esos momentos, muchas muchas gracias!!!.

A mi tutor de Medicina Familiar y Comunitaria y amigo, el Dr. Martín Rodríguez Sanchez, un “ejemplo” de cómo ser un buen médico y una buenísima persona.

Al “Señor Don Ramon Ardanuy”, el alma mater estadístico de este trabajo, solo de imaginar tener que hacerlo sin él... ¡Gracias Ramón, no tengo palabras!

Con todo mi amor y respeto y el corazón en la mano, a la mujer que comparte mi vida desde hace muchos años, Yasmine, que constantemente me ha tendido su mano y en muchas ocasiones ha soportado momentos de enfado y soledad derivados del cansancio y el trabajo.

Para ir finalizando, a mi más que profesor, tutor y amigo, mejor dicho, familia, el Dr. Juan Florencio Macías Núñez, al que le tengo tanto que agradecer que no cabría en estas pocas líneas. Sin él no estaría donde hoy me encuentro en la vida y en mi carrera profesional. Por cierto, espero no pasar otro susto como el que nos dio este 5 de

diciembre, como se suele decir “gracias a Dios, o por culpa de los médicos” ya está felizmente recuperado.

Han sido muchas y largas horas de conversación, de lectura, de trabajo, de escritura... de broncas y también de momentos divertidos e inolvidables. Siempre dando ejemplo con su constancia, perseverancia y dedicación, inculcando en mí espíritu crítico y capacidad de sacrificio. A él le doy las gracias por depositar en mi su confianza y cariño.

Y ya para terminar, algo que se está convirtiendo en una tradición, una frase llena de intenciones que el Dr. Macías me ha grabado día tras día:

*“ siempre, hacia el triunfo absoluto”*

*A todos, muchas gracias.*

## **INDICE**

<b>Sección</b>	<b>Página</b>
<b>Recuerdo de la anatomía y fisiología renal</b>	17
<b>Envejecimiento renal</b>	31
Cambios morfológicos macroscópicos	32
Cambios morfológicos microscópicos	33
Alteraciones funcionales	37
Filtrado glomerular	37
Marcadores de función renal	38
Inulina	38
Creatinina	39
Fórmulas de filtrado glomerular	44
Cistatina C	48
β <sub>2</sub> microglobulina	50
Disfunción tubular	
Manejo de sodio	52
Urea	61
Potasio	62
Acidificación urinaria	62
Calcio	63
Magnesio	64
Eritropoyetina	65
Ácido úrico	65
Concentración y dilución urinaria	66
Proteinuria en el anciano	68
Cambios anatómicos del envejecimiento	72

### **Insuficiencia renal en el anciano**

Insuficiencia renal aguda (IRA)	75
Insuficiencia renal crónica (IRC)	81
Manejo de la IRC en el anciano	88
Diálisis	88
Diálisis peritoneal	91
Transplante renal en el anciano	92

### **Alteraciones renales secundarias a enfermedades sistémicas**

Hipertensión arterial	97
Enfermedad aterotrombótica	98
Nefropatía diabética	99
Enfermedades del colágeno	99
Glomerulonefritis primarias y Sd. nefrótico.	100
Discrasias de células plasmáticas	101

### **Fármacos y riñón** 105

### **Valor del Hematocrito, Urea y Género como cribado de IRC. La fórmula HUGE.**

Introducción	111
Objetivo	121
Material y métodos	125
Resultados	135
Interpretación y discusión de los resultados	147
Conclusiones	155
Limitaciones del estudio	161

**Hallazgos complementarios**

Obtención de una fórmula para  
estimar el filtrado glomerular a partir de HUGE 165

Ecuación de predicción de tiempo de entrada  
en diálisis a partir de los valores de HUGE 171

**Bibliografía** 179

**Índice de abreviaturas** 189

**Anexo A: Gráficos y Figuras** 191

**Anexo B: Tablas** 203



## **Recuerdo de la Anatomía y Fisiología Renal**



## **RECUERDO DE LA ANATOMIA RENAL**

El riñón es un órgano retroperitoneal par que se sitúa a ambos lados de la columna a nivel de la última vértebra dorsal y primera lumbar, cada uno aproximadamente de 12 a 13 cm de longitud según su eje mayor y unos 6 centímetros de anchura y 4 de grosor, con un peso aproximado que oscila entre los 130 y 170 gramos.

El riñón derecho está normalmente algo más bajo que el izquierdo debido a su relación con el hígado. El polo superior toca el diafragma y su porción inferior se extiende sobre el músculo psoas. La cara posterior es protegida en su zona superior por las últimas costillas. El tejido renal está cubierto por la cápsula renal y por la fascia de Gerota, que es de tal consistencia que es capaz de contener las extravasaciones sanguíneas y de orina, así como los procesos supurativos.

En el borde medial de cada riñón se encuentra una profunda escotadura llamada hilio renal por la que penetran los vasos sanguíneos, los linfáticos y los nervios renales y en la que se encuentra la pelvis renal que se continúa, a modo de embudo, con el uréter hasta la vejiga. La pelvis renal se subdivide en cálices mayores y estos a su vez en los cálices menores, los cuales rodean en forma de copa el ápice de cada una de las pirámides renales.

La sangre es suministrada por medio de la arteria renal, que normalmente es única, y que se ramifica en pequeños vasos que irrigan los diferentes lóbulos del riñón. Los riñones reciben por minuto aproximadamente una cuarta parte del flujo cardíaco. Una vez la arteria ha penetrado en el riñón, se ramifica a nivel del límite entre corteza y

médula del riñón, desde donde se distribuye a modo de radios por todo su parénquima

Si efectuamos un corte longitudinal medial (Figura 1) se puede observar que el riñón está dividido en dos zonas:

- Interna: la médula renal, que a su vez está formada por varias pirámides medulares (o de Malpighi), rematadas en un ápice cuyo extremo se denomina papila. Entre las pirámides se encuentra las columnas renales.
- Externa: la corteza renal (de aspecto ligeramente granular)

Cada pirámide medular con su región de corteza renal correspondiente se denomina lóbulo sencillo.

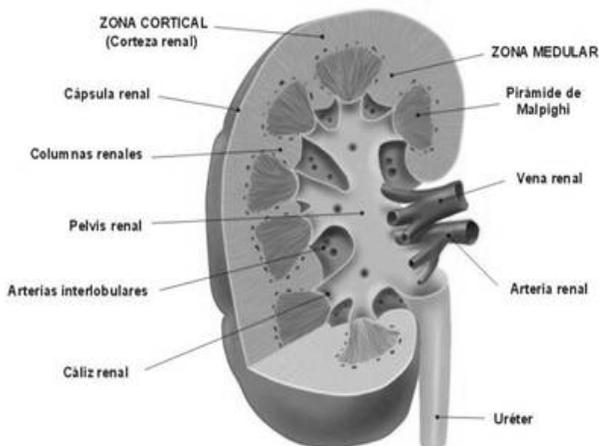


Fig. 1: Corte y estructura del riñón

## **LA NEFRONA**

El riñón humano está formado por cerca de un millón de diminutas estructuras llamadas nefronas que son las unidades funcionales del riñón, compuestas por el corpúsculo renal (glomérulo y su cápsula de Bowman) y el túbulo.

Existen dos tipos de nefronas, unas superficiales, ubicadas en la parte externa de la cortical (85%), y otras profundas, cercanas a la unión corticomedular, llamadas yuxtamedulares caracterizadas por un túbulo que penetra profundamente en la médula renal.

## **GLOMÉRULO**

Es una estructura compuesta por un ovillo de capilares, originados a partir de la arteriola aferente, que tras formar varios lobulillos se reúnen nuevamente para formar la arteriola eferente. Ambas entran y salen, respectivamente, por el polo vascular del glomérulo. La pared de estos capilares está constituida, de dentro a fuera de la luz, por la célula endotelial (fenestrada), la membrana basal y la célula epitelial. A través de esta pared se filtra la sangre que pasa por el interior de los capilares para formar la orina primitiva.

Los capilares glomerulares están sujetos entre sí por una estructura formada por células y material fibrilar llamada mesangio, y el ovillo que forman está recubierto por una cubierta esférica, cápsula de Bowman, que actúa como recipiente del filtrado del plasma y que da origen, en el polo opuesto al vascular, al túbulo proximal.

Una manera de visualizar la relación entre el glomérulo y la cápsula de Bowman es imaginar un puño ligeramente apretado (el glomérulo) hundido en el interior de un globo (cápsula de Bowman) (Figura 2)

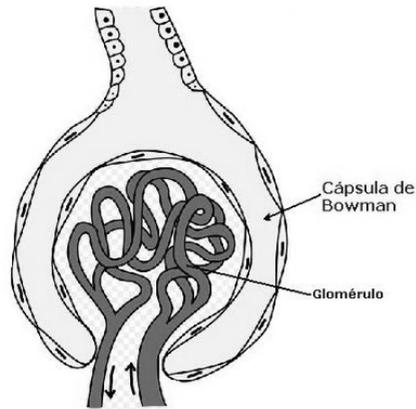


Fig. 2: Corpúsculo renal.

## TÚBULO RENAL

Del glomérulo, por el polo opuesto a la entrada y salida de las arteriolas, sale el túbulo contorneado proximal que discurre un trayecto tortuoso por la cortical. Posteriormente el túbulo adopta un trayecto rectilíneo en dirección al seno renal y se introduce en la médula hasta una profundidad variable según el tipo de nefrona (superficial o yuxtamedular); finalmente, se incurva sobre sí mismo y asciende de nuevo a la corteza. A este segmento se le denomina asa de Henle. En una zona próxima al glomérulo sigue nuevamente un trayecto tortuoso, denominado túbulo contorneado distal, antes de desembocar en el túbulo colector que va recogiendo la orina formada por otras nefronas, y que desemboca finalmente en el cáliz a través de la papila. (Figura 3)

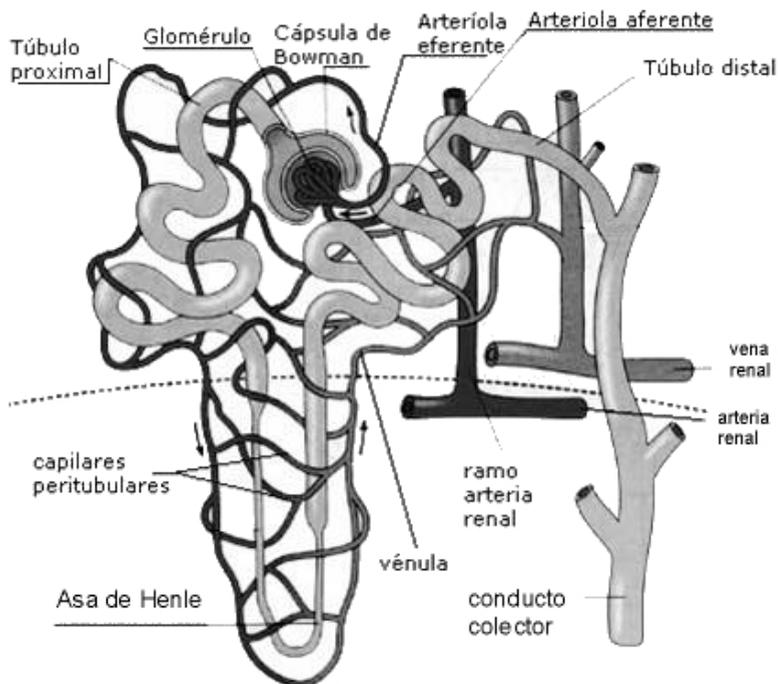


Fig. 3: La nefrona.

## RECORDANDO LA FISIOLÓGÍA RENAL

Las funciones básicas del riñón son de tres tipos:

1. Excreción de productos de desecho del metabolismo. Por ejemplo, urea, creatinina, fósforo, etc.
2. Regulación del medio interno cuya estabilidad es imprescindible para la vida. Equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico.

**3. Función endocrina:** Síntesis de metabolitos activos de la vitamina D, sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, síntesis de eritropoyetina, quininas y prostaglandinas.

La función primaria de los riñones es lograr un equilibrio entre el agua corporal y los iones inorgánicos para mantener el equilibrio del medio interno (líquido extracelular), equilibrio que se obtiene con los procesos de filtración glomerular, secreción y reabsorción tubular mediante cambios en la orina excretada (Figura 4).

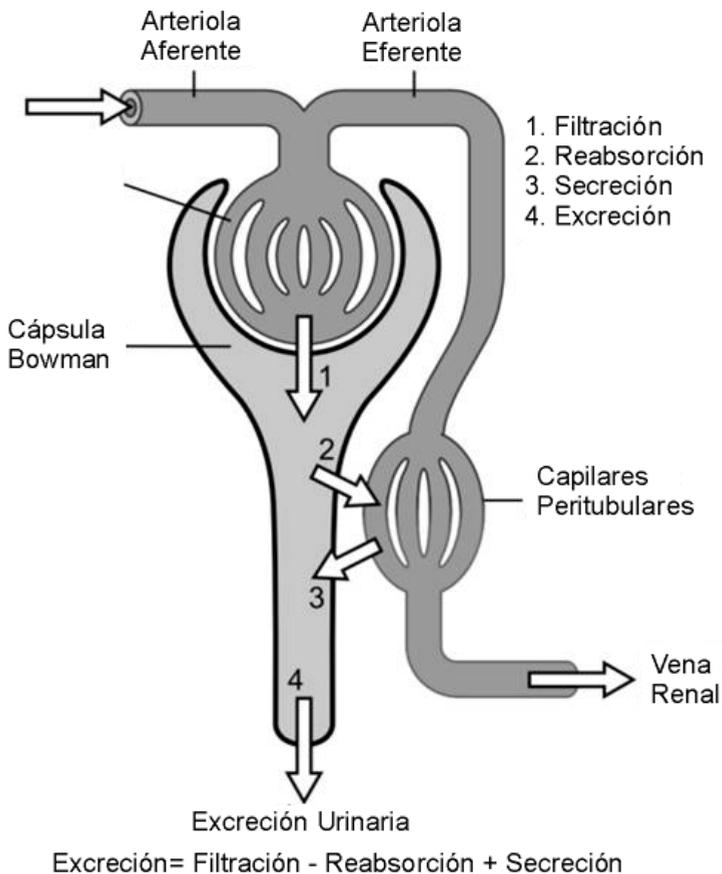


Figura 4: Esquema de la excreción urinaria

En principio, todas las sustancias ingeridas o producidas por el metabolismo son susceptibles de ser excretadas o metabolizadas, por lo tanto, si alguna de esas sustancias debe tener concentraciones estables en nuestro organismo, debe producirse un equilibrio entre lo ingerido y producido frente a lo excretado y consumido.

Existen gran cantidad de sustancias inorgánicas, por no decir casi todas, cuyo equilibrio depende de nuestros riñones, es el caso del agua, sodio, potasio, cloro, magnesio, fósforo e hidrógeno. Sin embargo, los riñones no son los reguladores exclusivos de todas estas sustancias inorgánicas ya que, por poner algunos ejemplos, el equilibrio de algunos oligoelementos como el zinc, el hierro o el calcio, se regulan principalmente mediante la absorción intestinal y la secreción biliar.

Pero los riñones, por supuesto, no sólo manejan agua y sustancias inorgánicas sino también juega un papel importante en la excreción de productos orgánicos de desecho, sustancias químicas (drogas, aditivos alimentarios, fármacos...) y sus metabolitos. Además también debe haber procesos de resorción para evitar la excreción excesiva de los nutrientes orgánicos previamente filtrados tales como glucosa, aminoácidos, péptidos y proteínas, urea y otros aniones y cationes orgánicos. Los detalles del manejo renal de las sustancias orgánicas e inorgánicas señaladas con anterioridad serán tratadas más adelante.

En tercer lugar hemos citado anteriormente la función endocrina que desempeña el riñón en el organismo humano

El riñón tiene la capacidad de sintetizar diferentes sustancias con actividad hormonal:

## **Eicosanoides**

Se trata de un grupo de compuestos derivados del ácido araquidónico, entre los que se incluyen las prostaglandinas E2 y F2, prostaciclina y tromboxano. Se sintetizan en diferentes estructuras renales (glomérulo, túbulo colector, asa de Henle, células intersticiales y arterias y arteriolas).

Existen determinadas sustancias o situaciones que aumentan su producción, como la angiotensina II, hormona antidiurética (ADH), catecolaminas o isquemia renal. A su vez también existen sustancias que inhiben su producción tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Entre los efectos sistémicos de estas sustancias están:

- Control del flujo sanguíneo y del filtrado glomerular al producir vasodilatación.
- Ejercen un efecto natriurético, inhibiendo la reabsorción tubular de cloruro sódico.
- Interfieren la acción de la ADH estimulando la pérdida de agua libre.
- Estimulan la secreción de renina.

## **Eritropoyetina (EPO)**

La EPO es otra hormona sintetizada en un 90% por las células endoteliales de los capilares periglomerulares del riñón cuyo estímulo principal es la hipoxia. Actúa sobre células precursoras de la serie roja en la médula ósea, favoreciendo su multiplicación y diferenciación.

## **Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)**

En el riñón, el túbulo contorneado distal se sitúa cerca del corpúsculo renal, a nivel de la zona existente entre las arteriolas aferente y eferente donde se forma la mácula densa. En este espacio entre las arteriolas y la mácula densa se encuentran las células mesangiales extraglomerulares que junto con las células yuxtaglomerulares forman el aparato yuxtaglomerular donde es sintetizada la renina en respuesta al principal estímulo para ello que es la hipoxia/hipoperfusión glomerular.

La renina es un enzima proteolítica de unos 35.000 dalton que escinde la molécula de angiotensinógeno, dando lugar a la angiotensina I. En el pulmón, riñón y lechos vasculares, ésta es convertida en angiotensina II, forma activa de este sistema, por acción de conversión de la angiotensina.

La angiotensina II actúa a diferentes niveles, estimulando la sed en el sistema nervioso central, provocando vasoconstricción del sistema arteriolar y aumentando la reabsorción de sodio en el túbulo renal al estimular la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal (Figura 5).

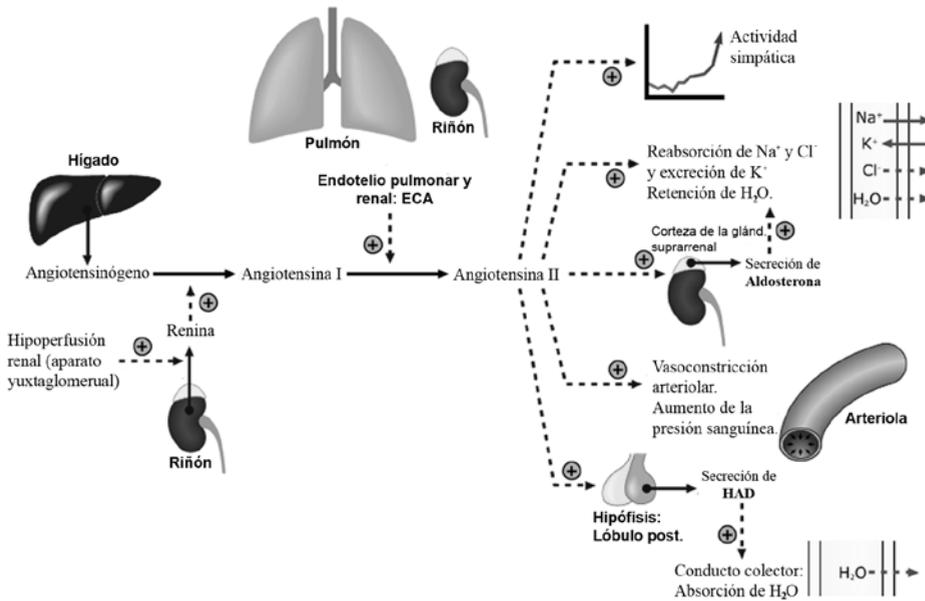


Fig. 5: Esquema de funcionamiento del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

## Vitamina D

El término vitamina D engloba un grupo de esteroides estrechamente relacionados. La más conocida sin duda es la vitamina D<sub>3</sub> o **colecalfiferol** que se produce por acción de los rayos UVA sobre el 7-dehidrocolesterol de la piel. Una segunda fuente de vitamina D es la ingerida por los alimentos, fundamentalmente en los vegetales.

La vitamina D<sub>3</sub> es inactiva y debe sufrir cambios en nuestro organismo. El hígado en un primer paso la hidroxila en la posición 25 para pasar luego a los riñones donde, gracias a la enzima 1- $\alpha$ -hidroxilasa, se transforma en el denominado 1,25 (OH)<sub>2</sub> colecalfiferol, el metabolito activo de la Vitamina D. La producción de este metabolito, también

denominado calcitriol, es estimulada por la hipocalcemia, hipofosforemia y parathormona. La hipercalcemia, en cambio, inhibe su síntesis. El calcitriol, por su parte, actúa sobre el riñón aumentando la reabsorción de calcio y fósforo, sobre el intestino favoreciendo la reabsorción de calcio y sobre el hueso permitiendo la acción de la parathormona. Su déficit puede producir miopatía y exige unos niveles mayores de calcemia para que se inhiba la secreción de parathormona por las glándulas paratiroides.



## **Envejecimiento renal**



## **ENVEJECIMIENTO RENAL**

Antes de nada me gustaría dejar claro desde el inicio que el envejecimiento renal es un proceso fisiológico y no patológico, por consiguiente referirse al envejecimiento renal como una “insuficiencia renal fisiológica” es un gran error conceptual.

El riñón en el envejecimiento mantiene el equilibrio del medio interno, aunque su capacidad para adaptarse a cualquier situación de restricción o sobrecarga está limitada con respecto a los adultos sanos. Pero esto no sólo ocurre en el riñón.

Los cambios estructurales y funcionales que aparecen en el riñón senil pueden resumirse en seis entidades que explican las particularidades y diferencias que aparecen con el proceso de envejecimiento fisiológico y que han dado en llamarse los “Gigantes Fisiológicos Nefrogeriátricos”, en los que iremos profundizando a medida que avancemos en el texto. Estos Gigantes son:

- 1) Hipofiltración Senil
- 2) Alteraciones Vasculares Renales
- 3) Disfunción Tubular
- 4) Fragilidad Tubular
- 5) Hipotonicidad Medular
- 6) Urobstrucción

Por todo ello es menester que los profesionales de la salud a cargo de pacientes ancianos puedan reconocer dichos cambios y la disminución de su capacidad funcional, e impidan el efecto deletéreo de cualquier

decisión terapéutica a la hora de planificar un tratamiento farmacológico, fluidoterapia, uso de diuréticos o restricción de agua y sodio.

## **CAMBIOS MORFOLÓGICOS**

### **MACROSCÓPICOS**

Los riñones de los ancianos son en apariencia normales, con la superficie lisa o finamente granulada en más de la mitad de los casos, si bien el 14 % de ellos presentan cicatrices. El tamaño del riñón se modifica con el paso del tiempo <sup>1,2</sup>. Entre la quinta y octava décadas de la vida, la longitud renal disminuye 2 cm. en estudios urográficos, lo que representa una pérdida de volumen del 40 %, que es el doble de lo establecido mediante estudios necrópsicos, muy similares a los obtenidos por TC. Esta pérdida no es uniforme, y afecta un poco más a la corteza que a la médula.

El peso renal, que es de unos 400 g durante la tercera y cuarta décadas de la vida, desciende a menos de 300 g en la novena década <sup>3</sup>. La pérdida de masa afecta principalmente a la corteza, conservándose relativamente bien la médula. Otro hallazgo interesante en estudios de micro disección es la aparición de quistes, muy raros antes de los 4 años, aumentando en frecuencia y tamaño en etapas posteriores de la vida.

## **MICROSCÓPICOS**

### **Glomérulo**

El número total de glomérulos disminuye con la edad en un 25 %<sup>4,5</sup>. En la vejez el perímetro del ovillo glomerular se reduce de manera progresiva, con el consiguiente efecto sobre la superficie efectiva de filtración. Un número sustancial de glomérulos aparece parcial e incluso totalmente ocupado por material hialino. Las membranas basales, tanto glomerulares como tubulares, sufren un progresivo plegamiento y engrosamiento, que se acompaña de una simplificación de la red capilar glomerular, con la formación de anastomosis entre un número reducido de asas capilares glomerulares. En ocasiones se observa dilatación de la arteriola aferente en la proximidad del polo vascular y condensación de la membrana basal glomerular de forma focal por acumulación de material hialino, que se extiende desde la arteriola aferente hacia el ovillo, produciendo esclerosis glomerular por oclusión o por colapso del ovillo capilar glomerular. La alteración no es uniforme sino focal y segmentaria; afecta algunos glomérulos mientras otros son prácticamente normales.

### **Arteriolas pre y post glomerulares**

La degeneración de los glomérulos corticales se acompaña de atrofia de las arteriolas aferente y eferente con esclerosis global. En el área yuxtamedular el patrón es diferente y la esclerosis glomerular se acompaña de la formación de un canal directo entre arteriola aferente y eferente, dando como resultado la constitución de “arteriolas aglomerulares” (Figura 6). Estos canales directos contribuyen al mantenimiento del flujo medular a medida que va disminuyendo el flujo

cortical. Las arteriolas aglomerulares son raras en los jóvenes y se han descrito también en pacientes con enfermedad renal intrínseca.

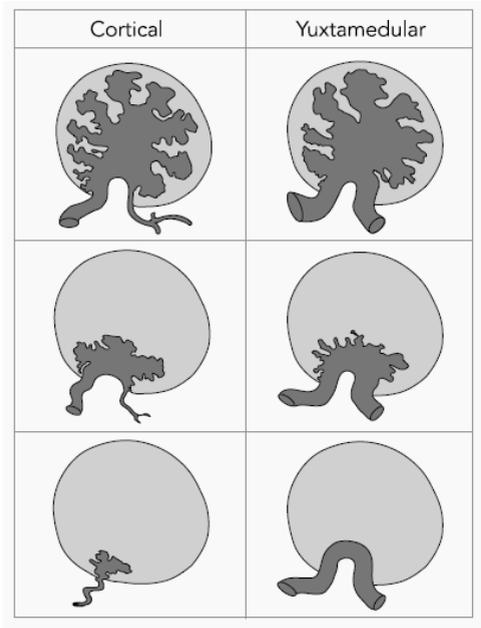


Fig. 6: Diferencias entre los vasos glomerulares de la corteza superficial y profunda (yuxtamedulares) que acompañan al proceso de envejecimiento fisiológico

Como consecuencia de los cambios vasculares, el número de glomérulos escleróticos aumenta con la edad, sobre todo en los varones: a los 40 años suponen menos del 5 % del total, mientras que a los 80 años pueden representar el 40 %. El fenómeno de la esclerosis glomerular con el envejecimiento es común en muchas especies animales, y se han demostrado diversos factores que pueden modificar este proceso, de los cuales los más importantes son la dieta y el sexo. La dieta occidental proporciona un aporte excesivo de proteínas, lo que puede conducir a un deterioro funcional y estructural renal con el envejecimiento. Si además se asocia algún proceso patológico (arteriosclerosis, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, diabetes

mellitus o enfermedades malignas) puede acelerarse la aparición de esclerosis glomerular en el anciano <sup>6</sup>.

## **Túbulos**

### **Proximal**

Lo más llamativo anatómicamente del proceso de envejecimiento renal es la disminución de volumen del túbulo proximal <sup>7</sup>. Así, mientras el volumen es de 0,076 mm<sup>3</sup> entre los 20-39 años, disminuye a 0,05 mm<sup>3</sup> entre los 80 y 101 años, lo que representa una pérdida de volumen superior al 30 %.

### **Distal**

Existen muy pocos estudios que cuantifiquen las alteraciones estructurales de las partes más distales de la nefrona. Estudios de microdissección <sup>3</sup> han evidenciado la presencia de divertículos en los túbulos distales y colectores de dimensiones variables que comunican directamente con la luz. Dado que su aparición coincide con la pérdida de elasticidad que el colágeno presenta con la edad, es posible que como el túbulo distal está fijo al glomérulo a la altura de la mácula densa, la pulsación de la arteriola produzca una hernia en la membrana basal tubular a través de las fibras calcificadas y fragmentadas de colágeno, dando lugar a la aparición de divertículos.

### **Vasos**

Se conocen bien las modificaciones histopatológicas que aparecen con la edad en los vasos renales. Inicialmente se reduce el tamaño de las arterias arciformes y después el de las interlobulares y el de las arterias de mayor calibre. En las arterias interlobulares se describe

engrosamiento progresivo de la íntima y atrofia de la media, que incluso llega a desaparecer cuando el engrosamiento de la íntima es muy marcado. En los vasos previos a la arteriola aferente aparecen depósitos subendoteliales de fibras hialinas y colágenas.

Aunque pueden llegar a confundirse los cambios morfológicos vasculares arterioscleróticos con aquellos que acompañan el envejecimiento renal, la proliferación del tejido elástico y el engrosamiento de la íntima son cambios propios del envejecimiento vascular<sup>8</sup>, que preceden al depósito de material hialino subendotelial en las arteriolas aferentes.

En cuanto a las arteriolas eferentes, la esclerosis, en ausencia de diabetes, es un signo de envejecimiento. Las prearteriolas se afectan con menos frecuencia que las arterias de pequeño calibre, pero con mayor frecuencia que las arteriolas. Prácticamente, después de los 50 años no hay ninguna arteria pequeña que sea normal.

### **Intersticio**

La alteración intersticial más conocida es la fibrosis que acompaña al proceso de envejecimiento renal, y que se hace más llamativa a partir de los 70 años, probablemente relacionada con la reducción en la concentración de mucopolisacáridos de la médula.

## **ALTERACIONES FUNCIONALES**

### **FILTRADO GLOMERULAR**

El riñón humano normal recibe un flujo sanguíneo de aproximadamente 1200 ml/min., lo cual, asumiendo un hematócrito del 45%, corresponde a unos 660 ml/min. de flujo plasmático. Al mismo tiempo los glomérulos forman unos 125 ml/min. de ultrafiltrado. Al ser la fracción de filtración el cociente entre el ultrafiltrado y el flujo plasmático, nos da un valor de  $125/660 = 0.19$ , lo que significa que un 19% del plasma que entra en el riñón es eliminado como filtrado.

Dos características fundamentales diferencian la ultrafiltración glomerular del intercambio transcápilar en otros órganos: (a) el filtrado glomerular presenta una extraordinaria permeabilidad al agua y a los pequeños solutos; y (b) el glomérulo es casi totalmente impermeable a las proteínas del tamaño de la albúmina y mayores.

El filtrado glomerular es un proceso determinado por tres factores:

- a. las propiedades tanto del filtro glomerular como de las moléculas a filtrar.
- b. las interacciones entre dichas moléculas y el filtro.
- c. el balance de las fuerzas quimiosmóticas a través del filtro glomerular, de acuerdo con las leyes de Starling.

## Marcadores de función renal

### Inulina

Las inulinas son un grupo de oligosacáridos producidos por varios tipos de plantas. Pertenecen a una clase de carbohidratos conocidos como fructanos. La inulina es usada por algunas plantas como almacenamiento de energía y se encuentra típicamente en tubérculos y rizomas.

La inulina se filtra en el glomérulo sin ningún tipo de restricción y no es ni secretada ni reabsorbida en el túbulo renal, por ello, es considerada como el método estándar para medir el FG.

### Aclaramiento de inulina en el riñón senescente

Estudios realizados por Davies y Shock <sup>9</sup> demostraron que el aclaramiento de inulina aumenta desde 20 ml/min. en el momento del nacimiento hasta los 122 ml/min. a los 30 años. Desde ese momento comienza un lento descenso hasta llegar a los 65 ml/min. a los 89 años de edad. (Figura 7)

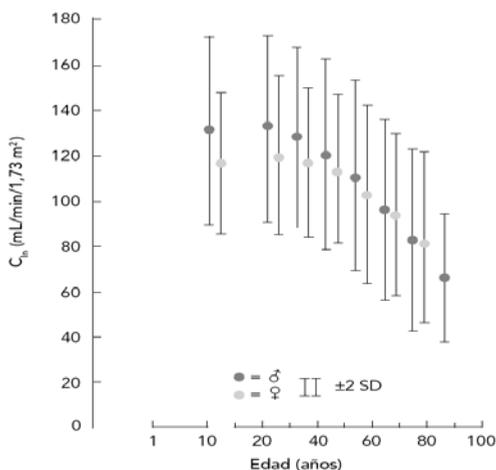
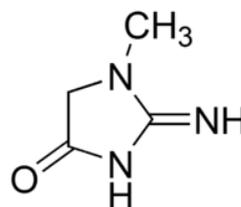


Fig. 7 : Evolución del FG calculado como aclaramiento de inulina con el paso del tiempo.

## Creatinina

La creatinina (2-amino-1-metil-5H-imidazol-4-1) tiene un peso molecular de 113,12 Kd. Deriva del metabolismo del músculo esquelético y de la ingesta diaria de carne. Pasa a la circulación sistémica donde mantiene una concentración plasmática prácticamente constante. Como



veremos más tarde los valores de filtrado glomerular obtenidos mediante el aclaramiento de creatinina difieren de los obtenidos cuando utilizamos el de inulina como marcador de filtrado glomerular. Las causas de esta discrepancia también son objeto de análisis en secciones posteriores del texto.

## Manejo renal de creatinina

### Estudios en humanos

La creatinina se filtra libremente por el glomérulo y según la gran mayoría de la bibliografía al respecto, no es reabsorbida ni apenas secretada por el túbulo renal. Sin embargo se sabe que entre un 15 y un 30% de la creatinina presente en la orina proviene de la secreción tubular que tiene lugar en los transportadores catiónicos del túbulo proximal <sup>10</sup>. En humanos, está probada la reabsorción y secreción de creatinina en el túbulo renal <sup>11</sup>. La secreción tubular de creatinina puede ser modificada, entre otras circunstancias, por el volumen circulante. En este sentido, un grupo de individuos sanos fue sometido a deshidratación severa seguida de rehidratación. Durante el proceso se midieron el flujo urinario, aclaramiento de creatinina, aclaramiento de PAH, aclaramiento de creatinina y fracciones de excreción de dichas sustancias. En condiciones basales el aclaramiento de creatinina fue de 130 ml/min, descendiendo hasta 96 ml/min en deshidratación y

aumentando hasta 160 ml/min tras la rehidratación. De manera similar, la fracción de excreción de creatinina varió de 124% en condiciones basales a 147% después de rehidratar. Estos datos se han interpretado de diferente manera por los distintos autores, pudiendo ser atribuido a un aumento de la secreción de creatinina, un descenso en la reabsorción de la misma o a ambas causas a la vez.

En algunos estudios comparativos del FG usando aclaramiento de inulina y creatinina, se ha propuesto que cuando el cociente aclaramiento de creatinina/aclaramiento de inulina ( $Ccr/Cin$ ) alcanza 1.4, significa que alrededor del 28% de la creatinina recogida en la orina proviene de la secreción tubular <sup>11</sup>. De acuerdo con dichos datos, esto indica que la creatinina no es un marcador muy fiable para determinar el filtrado glomerular en todas las posibles situaciones.

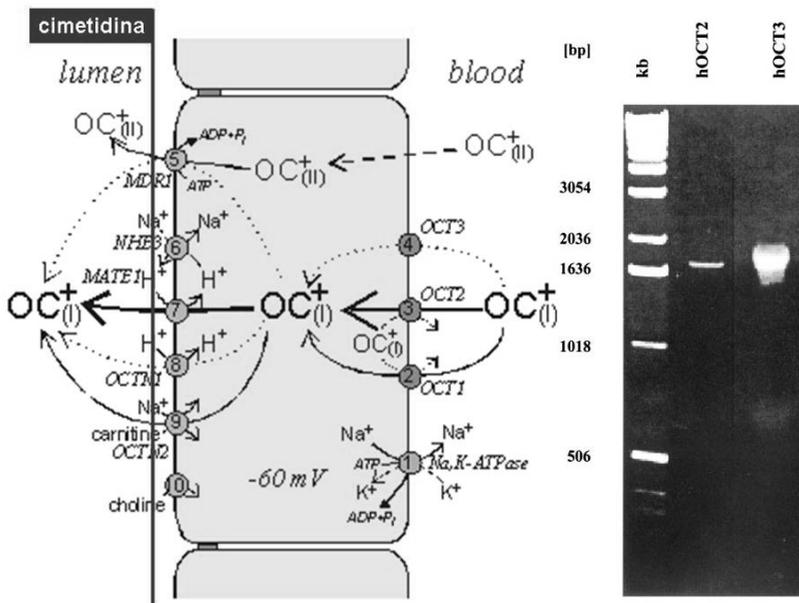


Figura 8: Transportador catiónico orgánico (Bloqueado con Cimetidina)

La creatinina se comporta como un catión que se mueve entre el lumen y el flujo sanguíneo gracias a una proteína que actúa como transportador transmembrana de cationes orgánicos (Figura 8).

En presencia de cimetidina este transportador se bloquea lo que ha sido utilizado por el Dr. Musso et al.<sup>12</sup> para comprobar que si el cociente aclaramiento de creatinina/aclaramiento de creatinina con cimetidina es mayor de 1, podría indicar que ha existido secreción de creatinina tubular, mientras que un cociente menor de 1 indicaría que ha habido reabsorción tubular como podría ocurrir en el caso de las personas mayores (Tabla 1).

	JOVENES	VIEJOS	p (test)
Aclaramiento SIN cimetidina	153.775	74.42	0.0184
Aclaramiento CON cimetidina	122.5	81.82	0.0275
Cociente	1.26	<b>0.9</b>	0.0139

Tabla 1: Diferencias entre el aclaramiento de creatinina con y sin cimetidina entre pacientes jóvenes y viejos.

Deberíamos recordar que rutinariamente se recomienda reducir la ingesta de sal a los ancianos sanos. Eso, en conjunción con la capacidad renal reducida para retener sodio y la disminución de la sensación de la sed, puede llevar a una situación “permanente” de bajo volumen circulante, pudiendo modificar la eliminación urinaria de creatinina y consiguientemente los valores de su aclaramiento.

## **En modelos animales**

La reabsorción tubular de creatinina ha sido demostrada experimentalmente en ratas <sup>13</sup> y en perros <sup>14</sup> a flujos urinarios extremadamente bajos. Algunos autores proponen que en ratas, a niveles bajos de creatinina en plasma, ésta se reabsorbe de manera importante por el túbulo renal. En contraste, a niveles elevados de creatinina en sangre producidos por aporte exógeno, cuando el cociente Ccr/Cin supera el 1, indica secreción tubular de creatinina <sup>13</sup>.

## **Creatinina en los recién nacidos**

Se ha visto que el aclaramiento de creatinina en animales recién nacidos es menor que el aclaramiento de inulina (Ccr/Cin=0.84). De manera similar, los valores de creatinina en sangre de los niños recién nacidos son superiores a los de sus madres. En opinión de Smith <sup>15</sup> y Guyton y Hall <sup>16</sup> sólo hay una posible explicación fisiológica para ese hecho: la reabsorción tubular, aparentemente encontrada solamente en los recién nacidos, quizá debido a reflujo de creatinina a través de las aún inmaduras estructuras tubulares y vasculares.

## **Aclaramiento de creatinina en ancianos**

El valor normal de aclaramiento de creatinina es de  $95 \pm 20$  ml/min. en mujeres y  $120 \pm 25$  ml/min. en varones jóvenes y sanos. Salvo excepciones, la mayoría de los autores aceptan que el filtrado glomerular disminuye con la edad, de acuerdo con las pruebas que usan para su medición. Sin embargo, algunos estudios cuestionan que el descenso del filtrado glomerular sea universal e inevitable. El aclaramiento de creatinina puede ser influido no solamente por el

volumen circulante, sino también por el estado nutricional. En este sentido, Kimmel et al.<sup>17</sup> han demostrado que sujetos mayores que comen más de 1 gramo de proteína por kg y día tienen un aclaramiento de creatinina de entre 90-100 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, mientras que aquellos que ingerían cantidades menores tienen valores más bajos de aclaramiento.

En el Baltimore Longitudinal Study, un importante estudio longitudinal en el que algunos sujetos fueron observados durante más de 30 años, se vio que aunque el FG disminuyó una media de 0.75 ml/min/año, 92 de los 254 sujetos del estudio no sufrieron reducción en el aclaramiento de creatinina, e incluso algunos aumentaron sus valores.<sup>18, 19</sup>

Usando el aclaramiento de creatinina como índice del filtrado glomerular, Kampmann et al.<sup>20</sup> y Rowe et al.<sup>21</sup> entre otros autores observaron lo mismo en diferentes estudios: El FG desciende con la edad. Uno de los problemas a la hora de interpretar dichos estudios fue que no usaron muestras de población lo suficientemente representativas. Rowe et al.<sup>21</sup> examinaron ancianos sanos de la comunidad, mientras que Kampmann et al.<sup>20</sup> estudiaron una población hospitalaria de la cual excluyeron aquellos pacientes con niveles de creatinina en sangre elevados respecto a adultos sanos. Cockcroft y Gault<sup>22</sup> usaron para su estudio pacientes hospitalizados, sin descartar ninguno con independencia de su función renal.

Un punto importante a tener en cuenta es que a pesar de que el aclaramiento de creatinina disminuye con la edad en individuos sanos, no se corresponde con un aumento de la creatinina en sangre<sup>21</sup>. Así, los valores normales de creatinina en plasma son básicamente los mismos a los 20 y a los 80 años<sup>20, 21</sup>, aunque dichos valores normales

pueden coincidir con una disminución fisiológica del filtrado glomerular. Esta aparente paradoja puede explicarse en base a las observaciones referentes a la disminución de la producción de creatinina endógena y su manejo renal. Por una parte, sabemos que la producción de creatinina disminuye progresivamente con la edad debido a la pérdida de masa muscular y peso corporal, y por otra parte, puede pensarse en un diferente manejo tubular de creatinina, algo a lo que no se le ha prestado atención aunque hay datos en la literatura que así lo sugieren. Por todo lo anterior, pequeños aumentos de la creatinina en sangre en ancianos reflejarían un mayor descenso del filtrado glomerular que el mismo aumento de la creatinina plasmática en jóvenes sanos. A tenor de todo lo anterior, parece claro que la creatinina no es un método adecuado para estimar el filtrado glomerular, por lo que se han desarrollado otras técnicas para su cálculo.

### **Fórmulas usadas para estimar el FG**

Existen varias fórmulas que usan la creatinina en sangre junto a otros factores tales como la edad, sexo, peso, altura y otros para calcular el filtrado glomerular (FG) (Tabla 2).

Kampmann et al. (1974), Cockcroft y Gault (1976) y Rowe et al. (1976) idearon normogramas que, teóricamente, permiten una mejor estimación del FG en la práctica clínica. El normograma de Cockcroft y Gault (1976) es el más usado, aunque ha sido cuestionado debido al hecho de que exagera el declive del filtrado glomerular, al menos en personas mayores de 80 años. Sin embargo, Nicoll et al.<sup>23</sup> hallaron una buena correlación en 18 individuos de edades comprendidas entre los

66 y 82 años entre el FG calculado según la fórmula de Cockcroft y Gault y el obtenido con  $^{99}\text{Tc}$ -DTPA.

Keller<sup>24</sup> en 1987 apuntó que la fórmula más sencilla para estimar el FG para personas de entre 25 y 100 años, con valores de creatinina en plasma dentro de la normalidad, es:  $[130 - \text{edad (en años)}] \text{ ml/min}$ . En los últimos 20 años se han desarrollado otras fórmulas para predecir el filtrado glomerular mediante cálculos indirectos a partir de la creatinina sérica, como la de Nankivell<sup>25</sup> (1995), BaracsKay<sup>26</sup> (1997) o varias desarrolladas por el grupo MDRD (Modified Diet in Renal Disease)<sup>27</sup>.

Recientemente, en el año 2009, el grupo de investigación del National Institute of Diabetes ha desarrollado una nueva fórmula llamada CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) con el objeto de tener mayor fiabilidad que el MDRD para el cálculo del FG estimado a partir de los niveles de creatinina en sangre, y ha concluido que, aunque es más fiable y ajustada que la MDRD, presenta limitaciones importantes, ya que no cuenta con una muestra significativa de personas mayores de 70 años, ni de raza negra, ni con datos fiables ni completos sobre tipo de diabéticos, uso de agentes inmunosupresores en trasplantados, masa muscular u otro tipo de condiciones o medicaciones que podrían hacer variar sustancialmente los niveles de creatinina en sangre<sup>28</sup>.

No querría olvidarme de nombrar la fórmula DAF<sup>29</sup> recientemente publicada en la revista Hippokratia y que llama la atención por su sencillez y aplicabilidad con alta correlación con el MDRD.

Año	Autor	Fórmula de FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1973	Jellife	$FG=98-[0.8x(\text{edad}-20)/\text{Creat. sérica} x (\text{superf. corporal}/1.73) x [0.9 \text{ si mujer}]$
1974	Kampmann	$FG=\text{Cre. orina} x \text{ peso} x 100 / \text{Cre. Sérica}$
1976	Rowe	$FG=133 - 0,64 x \text{ edad}$
1976	Cockcroft	$FG=(140-\text{edad})x \text{ peso} (x 0,85 \text{ si mujer}) / (\text{Creat. serica} x 72)$
1987	Keller	$FG=130 - \text{edad}$
1993	Walser	$FG=7.57 x (\text{Cre. sérica mmol/L})^{-1} -0.103 x \text{ edad} + 0.096 x \text{ peso}^{-6.66}$
1995	Nankivell	$FG=6,7/\text{Cre. sérica} (\text{mmol/L}) + 0.25 x \text{ peso} - 0.5 x \text{ urea} -0.01 x \text{ altura}^2 + 35$ (25 si mujer).
1997	Baracskay	$FG=1/2[100/\text{Cre. sérica}]+88 - \text{edad}$
1999	MDRD	$FG=170 x [\text{Cre. sérica}]^{-0,999} x [\text{edad}]^{0,175} x [0,762 \text{ si mujer}] x [1,180 \text{ afroamericano}] x [\text{BUN}]^{-0,170} x [\text{Alb}]^{+0,318}$
2004	MDRD-4	$FG=186.3 x [\text{Cre. sérica}]^{-1,154} x [\text{edad}]^{0,203} x [0,742 \text{ si mujer}] x [1,142 \text{ si afroamericano}]$
2005	MDRD-IDMS	$FG = 175 x (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} x (\text{edad})^{-0,203} x (0,742 \text{ si mujer}) x (1,210 \text{ si raza negra})$
2007	MDRD-6	$FG \text{ estimado} = 170 x (\text{creatinina}/88,4)^{-0,999} x (\text{edad})^{-0,176} x (\text{urea} x 2,8)^{-0,170} x (\text{albúmina}/10)^{0,318} x (0,762 \text{ si mujer}) x (1,180 \text{ si raza negra})$
2009	CKD-EPI	$FG = 141 x \min(\text{Scr}/k, 1)^\alpha x \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1,209} x 0.993^{\text{edad}} x 1.018$ [si mujer] Donde Scr es creatinina sérica, k es 0,7 para mujeres y 0,9 para varoes, $\alpha$ es -0,329 para mujeres y -0.411 para varones.
2010	DAF	$FG= 80 / \text{Creat. Sérica}$ (70 si mujer)

Tabla 2: Diferentes fórmulas para estimar el filtrado glomerular a partir de datos demográficos y analíticos.

Es interesante que a pesar de que la fórmula del grupo MDRD (validada para pacientes con filtrados glomerulares bajos debidos a IRC) <sup>30</sup> no está validada para personas mayores de 70 años, nefropatía diabética, embarazo, pacientes muy enfermos, individuos sanos y filtrados glomerulares altos, ésta se ha impuesto para calcular el FG en todas las circunstancias citadas anteriormente. Aunque el FG estimado con alguna de las fórmulas de la tabla 1 es válido en general, la variación

individual obtenida para personas mayores con dichas formulas puede ser considerable <sup>31</sup>.

Como podemos ver en la Tabla 3, existen diferencias al calcular el FG usando aclaramiento de creatinina, Cr<sup>51</sup>-EDTA y la fórmula MDRD.

EDAD	SEXO	Cre. sérica	Cre. orina	Ccr	Cr <sup>51</sup> -EDTA	MDRD
14	V	0,8	70	152,72	102,48	140,83
25	V	0,9	55	79,51	114,73	109,28
27	V	0,8	305	102,27	100,34	123,25
32	V	1	175	125,42	95,3	92,04
38	V	0,8	45	126,7	81,83	114,99
42	H	0,7	40	121,53	101,9	97,53
46	V	0,8	138	115,66	86,53	110,61
48	V	0,8	80	132,53	128,45	109,66
52	V	0,8	185	165,27	96,72	107,89
68	V	0,9	118	105,94	83,51	89,19
71	H	0,8	72	84,39	85,38	75,15
72	V	1	85	75,14	89,04	78,07
73	H	0,7	70	83,12	75,99	87,18
73	V	0,8	120	69,64	68,42	100,71
73	H	1	70	79,07	75,99	57,76
74	V	0,9	50	142,32	78,54	87,67
78	V	1	85	63,99	80,71	76,81
79	V	0,9	112	89,18	85,61	86,52
<b>80</b>	<b>V</b>	<b>0,8</b>	<b>120</b>	<b>99,4</b>	<b>76,05</b>	<b>98,86</b>
<b>80</b>	<b>V</b>	<b>0,8</b>	<b>65</b>	<b>56,32</b>	<b>60,55</b>	<b>98,86</b>

Tabla 3: Comparación del aclaramiento de creatinina con diferentes métodos en individuos jóvenes y ancianos. (De Macías Nuñez JF, García Iglesias C, Tabernero Romo JM, Bondía A, Rodríguez Combes JL, Corbacho L, Martín M, De Pablo F, De Castro S. Estudio del filtrado Glomerular en viejos sanos. Rev. Esp. Geriatr. y Gerontol. 1981;16(2):113-124)

Se puede ver, al final de la tabla, que dos varones de 80 años con la misma creatinina sérica tienen valores de filtrado glomerular sustancialmente diferentes según el método usado. Como ambos son varones de la misma edad y la misma creatinina sérica, tienen el mismo valor de FG calculado con la fórmula del MDRD (98.8 ml/min.). Si

usamos el aclaramiento de creatinina en vez del MDRD, uno de ellos tiene un FG de 99 ml/min. mientras que el otro alcanza solamente un valor de 56.3 ml/min. Nótese que la diferencia entre esos dos ancianos sanos se encuentra en la eliminación de la creatinina urinaria, 120 mg/dL en uno y 65 mg/dL en el otro. Esto lleva a la discusión sobre el papel del manejo tubular de creatinina como posible factor para influir sobre el aclaramiento de creatinina en las personas mayores. Es interesante observar como ambos tienen un valor de FG comparable (76 y 60 ml/min) cuando se usa Cr<sup>51</sup>-EDTA.

## **Cistatina-C**

Debido a los problemas con los cambios en la producción y secreción de creatinina, se han comenzado a probar diferentes sustancias endógenas en un esfuerzo por encontrar un método más adecuado para estimar la filtración glomerular. Quizás la más prometedora sea la cistatina-C, una proteína endógena de bajo peso molecular que es miembro de la superfamilia de las cistatinas inhibidoras de cisteín proteasas. Se retira del fluido extracelular principalmente gracias a los riñones, prácticamente filtrada libremente por el glomérulo, y absorbida completamente y rápidamente degradada en el túbulo proximal. La cistatina-C es producida por todas las células de una manera prácticamente constante. No está muy claro si su producción puede verse alterada o no en contextos como la inflamación u otras circunstancias.

En un estudio realizado en 2004, el nivel sérico normal de cistatina-C en individuos sanos se encontraba en un rango de valores comprendidos

entre 0.7 y 1,57  $\mu\text{g/mL}$ , siendo el intervalo de referencia de  $1.05 \pm 0.18$   $\mu\text{g/mL}$ .<sup>32</sup>

Un reciente meta-análisis concluyó que los niveles de cistatina-C sérica es mejor marcador de función renal que la creatinina sérica. Sin embargo, algunos factores pueden influir sobre sus niveles séricos tales como la edad, sexo masculino, sobrepeso, gran altura, tabaquismo y niveles altos de PCR (proteína C reactiva), pudiendo todos ellos elevar la concentración sérica de cistatina-C.<sup>33</sup>

### **Cistatina-C en insuficiencia renal**

En un estudio comparativo de la sensibilidad de la creatinina sérica y la cistatina-C para la detección precoz de la insuficiencia renal publicado por Shemesh y Myers<sup>34</sup> se vio que midiendo el FG con iotalamato radiactivo, los niveles séricos de cistatina-C comenzaron a aumentar cuando el filtrado glomerular era de 88 mL/min, mientras que la creatinina comenzó a elevarse a valores de FG de 75 mL/min.

### **Cistatina-C en personas mayores**

Un estudio realizado durante 4 años en Suecia con 792 hombres mayores de 77 años ha asociado el incremento de la cistatina-C sérica con una mayor morbilidad y mortalidad en la población anciana. Los individuos con mayores niveles de cistatina-C presentaron tres veces más mortalidad que aquellos que se encontraban en los percentiles más bajos<sup>35</sup>.

Respecto al valor de la cistatina-C como marcador de FG se postula que ésta es superior al aclaramiento de creatinina convencional, al calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault y a la del MDRD. Sin embargo, no hay estudios en ancianos comparando estos cuatro procedimientos de medir el filtrado glomerular. En este sentido, un estudio reciente realizado por el Profesor D. Jose Luís Rodicio Díaz ayuda a discernir el posible dilema. Evaluó 224 sujetos, 108 varones y 116 mujeres, de los cuales 118 eran mayores de 60 años, comparando los valores del filtrado glomerular obtenidos con los cuatro métodos antes citados. De dicha comparación llega a la conclusión de que para filtrados glomerulares de entre 60-90 ml/min las fórmulas MDRD, Cockcroft-Gault y la cistatina-C sérica son mejores parámetros para medir el FG que la creatinina sérica. Sin embargo, para filtrados glomerulares menores de 60 ml/min la cistatina-C no es mejor marcador de insuficiencia renal que los otros métodos utilizados.

## **$\beta_2$ Microglobulina**

La  $\beta_2$  microglobulina es una proteína de bajo peso molecular que forma parte de la superficie de la mayor parte de las células y se considera que representa la zona constante de los antígenos HLA.

Es filtrada por el glomérulo y reabsorbida casi por completo a nivel de los túbulos renales, pero experimenta un proceso catabólico en el intervalo. Esta proteína es producida a ritmo casi constante y apenas se modifica por la dieta. Los niveles de  $\beta_2$  microglobulina aumentan con la edad a medida que el filtrado glomerular disminuye dado que su producción no depende de la reducción de la masa muscular como sucede con la creatinina.

Los niveles plasmáticos de esta proteína se encuentran elevados, como resultado de una sobreproducción, en algunas enfermedades malignas, inmunológicas y hepáticas. Se postula con que en ausencia de alguna de estas circunstancias la  $\beta_2$  microglobulina podría ser un indicador más fiable del filtrado glomerular renal sin embargo no se utiliza rutinariamente debido a que su método de determinación por radioinmunoensayo es mucho más complicado y costoso que el de sustancias tales como la creatinina o la urea. No obstante se recomienda el uso de esta proteína fundamentalmente en dos situaciones: si existe interés en la determinación de variaciones muy estrechas del filtrado glomerular en pacientes con tratamientos potencialmente nefrotóxicos y en la detección precoz de un cuadro de rechazo del trasplante en un paciente con nefropatía diabética.

## **DISFUNCIÓN TUBULAR**

Como hemos visto, los túbulos renales sufren degeneración grasa con la edad, mostrando un engrosamiento irregular de su membrana basal. Se ha demostrado la existencia de divertículos en los túbulos contorneados distales de los ancianos, sugiriéndose que éstos podrían funcionar como reservorio bacteriano facilitando las infecciones urinarias recurrentes del anciano<sup>36, 37</sup>. Hay además zonas crecientes de atrofia tubular y fibrosis, que pueden influir en los defectos de concentración y dilución urinarias observados en los ancianos normales.

En el túbulo proximal se reabsorbe pasivamente un 60-80% del sodio, el agua y otros elementos filtrados, y la casi totalidad del bicarbonato, la glucosa, los aminoácidos y las proteínas pequeñas<sup>37</sup>.

### **Manejo de sodio y agua**

La reabsorción en el túbulo proximal es un mecanismo activo basado en la presencia en las membranas basolaterales de las células tubulares de la ATPasa-Na/K o bomba de sodio. Esta bomba, que extrae sodio activamente del citoplasma celular al líquido intersticial, genera un gradiente electroquímico que permite la entrada pasiva de sodio desde el fluido tubular al interior de la célula tubular atravesando la membrana luminal. Esta entrada ocurre sobre todo mediante cotransportadores que, al mismo tiempo que sodio, reabsorben azúcares, péptidos o aminoácidos.

El transporte en el túbulo proximal es isoosmótico, de forma que por cada 300 mOsm de solutos reabsorbidos se reabsorbe 1 litro de agua.

Traducido al lenguaje práctico, el túbulo proximal no concentra ni diluye la orina.

La rama descendente del asa de Henle es impermeable al paso del sodio desde la luz tubular al intersticio y permeable al agua, debido a la presencia de canales de agua aquaporina 1 (Figura 9). También es permeable a la urea desde el intersticio hasta la luz tubular, mediante transportadores específicos de urea UT2. Por tanto, conforme el fluido tubular va «fluyendo» por la rama descendente, va perdiendo agua y acumulando sodio y urea, lo que hace que al llegar el fluido al pico (horquilla) del asa de Henle posea una elevadísima concentración de sodio y urea, alcanzando los 1.200 mOsm en este punto. El segmento que va desde la salida del túbulo proximal del glomérulo hasta la «horquilla» de la rama descendente del asa de Henle se conoce como «segmento proximal» (Figura 10A).

Al dar «la vuelta hacia arriba», la primera parte delgada de la rama ascendente del asa de Henle continúa permeable a la urea (por la presencia de canales (UT2), pero se vuelve completamente impermeable al agua. Esto hace que salga sodio pasivamente a favor de un gradiente de concentración y siga entrando urea al fluido tubular (Figura 9). Al alcanzar la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle («segmento distal» de la nefrona proximal) (Figura 10B), el fluido tubular se encuentra con un epitelio de características opuestas al del «segmento proximal»; aquí la célula tubular es impermeable al agua y a la urea, pero permeable al paso de sodio desde la luz al intersticio. En este segmento, el sodio utiliza el gradiente electroquímico generado por la ATP-asa-Na/K de la membrana basolateral y un cotransportador de sodio, cloro y potasio presente en el borde en cepillo de las células



Al ir repitiéndose este proceso de forma interrumpida, cada vez hay menos sodio en el túbulo y el fluido tubular se vuelve consecuentemente más diluido; por eso se conoce también a la rama ascendente del asa de Henle como segmento dilutor y su capacidad funcional se mide como la capacidad de formar agua libre. Es precisamente la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle la que disminuye su competencia para reabsorber sodio tanto en personas de edad avanzada como en muy ancianos <sup>39</sup>.

Cuando la orina sale de la rama ascendente del asa de Henle tiene una osmolaridad de alrededor de 100 mOsm y comienza su proceso de concentración en los segmentos siguientes de la nefrona. La capacidad de concentrar orina viene condicionada por:

1. La osmolaridad del intersticio renal, mantenida en parte por el sodio, que se expulsa desde la rama ascendente del asa de Henle al intersticio (del que ya sabemos que funciona mal en las personas de edad avanzada y muy avanzada), y en otra parte por la urea que se difunde desde el túbulo colector a través de canales específicos de urea (UT1) también al intersticio.
2. El agua que pasa desde la parte cortical y medular del túbulo colector bajo el control de la ADH.
3. La recirculación de urea.
4. El mecanismo de concentración a contracorriente.

En el túbulo distal y en el túbulo colector existe una reabsorción activa de  $\text{Na}^+$  que está mediada por la ATP-asa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  del lado basolateral de la célula. Esta reabsorción activa se ve favorecida por la aldosterona (Figura 9), que facilita también la excreción activa de  $\text{K}^+$  y  $\text{H}^+$ , en relación con el  $\text{Na}^+$  reabsorbido.

Aunque parece que ambos procesos ocurren por mecanismos diferentes, los tres están acoplados y modulados por la concentración intracelular de estos cationes. Se ha observado una reabsorción activa electrogénica de  $\text{Na}^+$  que genera un potencial negativo en la luz tubular, la cual es causa del transporte pasivo de  $\text{Cl}^-$ . El mecanismo de transporte de  $\text{Na}^+$  en el túbulo colector medular es capaz de transportar  $\text{Na}^+$  frente a un elevado gradiente de concentración.

La aldosterona ejerce su efecto combinándose con receptores intracelulares y estimulando, en el núcleo, la síntesis de ácido ribonucleico mensajero (ARNm). Sin embargo, también tiene efectos más rápidos aumentando el número de transportadores de sodio presentes en la membrana luminal de las células tubulares. Esto permite la entrada de mayor cantidad de  $\text{Na}^+$  a la célula, un incremento en su concentración intracelular y un aumento del bombeo de  $\text{Na}^+$  a través de la membrana basolateral por la bomba ATP-asa- $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Después de un tiempo más prolongado, también se incrementa la síntesis de bombas ATP-asa- $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . En el control de la secreción de aldosterona se conocen varios estímulos directos a la glándula suprarrenal:

1. Angiotensina II: cuando se reduce el volumen extracelular por balance negativo de  $\text{Na}^+$ , hemorragia, diarrea, etc., se estimula la

secreción de renina, lo que produce, por medio de la angiotensina II, un incremento en la secreción de aldosterona.

2. Concentración plasmática de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{K}^+$ : en el hombre, el  $\text{Na}^+$  tiene poca importancia en la regulación de la secreción de aldosterona. Sin embargo, las células secretoras de aldosterona de la corteza suprarrenal son sensibles a la concentración de  $\text{K}^+$  en el líquido extracelular que las baña. El aumento en el ingreso de  $\text{K}^+$  produce un incremento de la concentración extracelular de este ión que, a su vez, estimula directamente la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal. El incremento resultante en la concentración plasmática de aldosterona estimula la secreción de  $\text{K}^+$  en los conductos colectores corticales y, por tanto, elimina el exceso de  $\text{K}^+$  del cuerpo.

3. Corticotropina (ACTH): la secreción de ACTH en grandes cantidades, como en el traumatismo físico, también estimula la secreción de aldosterona.

En la parte final del túbulo distal (túbulo conector) y en el túbulo colector se produce el ajuste final de la osmolaridad urinaria, mediada por la ADH (Figura 9). La ADH es secretada por la hipófisis en respuesta a la osmolaridad del líquido extracelular. Si la osmolaridad es elevada, se secreta en grandes cantidades, y si es baja, se secreta poco. Los valores circulantes de ADH regulan la eliminación urinaria de agua. El túbulo distal es prácticamente impermeable al agua. La permeabilidad al agua del túbulo colector es baja en ausencia de ADH y alta en su presencia.

La reabsorción del CINA en ausencia de ADH tiene como consecuencia la formación de un líquido hipoosmótico con respecto al plasma y, por lo tanto, la eliminación de una gran cantidad de agua. En presencia de ADH, el fluido tubular se vuelve isotónico con el intersticio tubular, lo que significa que en la médula y en la papila se reabsorbe una gran cantidad de agua, por tanto, la eliminación urinaria de agua es baja. Los valores circulantes de ADH también regulan el grado de osmolaridad de la médula y la papila. La permeabilidad al agua en el túbulo colector la controla la ADH mediante la inserción en la membrana basolateral de canales permeables al agua (aquaporina 2) (Figura 9).

### **Implicaciones clínicas**

La hipernatremia y la hiponatremia son probablemente las alteraciones del medio interno más comunes y conocidas del anciano. Aún en el contexto de una deprivación de sodio, la excreción urinaria de dicho catión en orina de 24 horas, así como su excreción fraccional urinaria, son significativamente mayores en ancianos (entre 65-75 años) y muy ancianos (mayores de 75 años) respecto de los jóvenes <sup>40, 41</sup>. Esto sugeriría que los túbulos del anciano no reabsorben sodio adecuadamente tanto en términos absolutos como relativos al filtrado glomerular. En personas menores de 30 años el tiempo medio para reducir la excreción de sodio es de 17,7 horas, mientras que llega a ser de 30,9 horas en personas mayores de 60 años <sup>42</sup>. Sin embargo, cuando la ingesta de sodio se restringe a 50 mmol/d, el tiempo requerido para lograr el balance es de 5 días en los jóvenes y de 9 días en el anciano. Como resultado de esta lenta adaptación, tanto la

hipernatremia como la hiponatremia son hallazgos frecuentes en salas de geriatría<sup>43, 44</sup>.

Bajo condiciones normales el anciano no está deplecionado de sodio debido a que recupera el sodio perdido por la orina mediante el contenido de la dieta habitual sin restricción de sal, pero pueden aparecer problemas cuando se le indican dietas hiposódicas por razones terapéuticas o cuando se tornan hiporéxicos a raíz de una enfermedad. Ambas situaciones pueden fácilmente conducir a una depleción de sal y volumen, e incluso a una insuficiencia renal aguda (IRA).

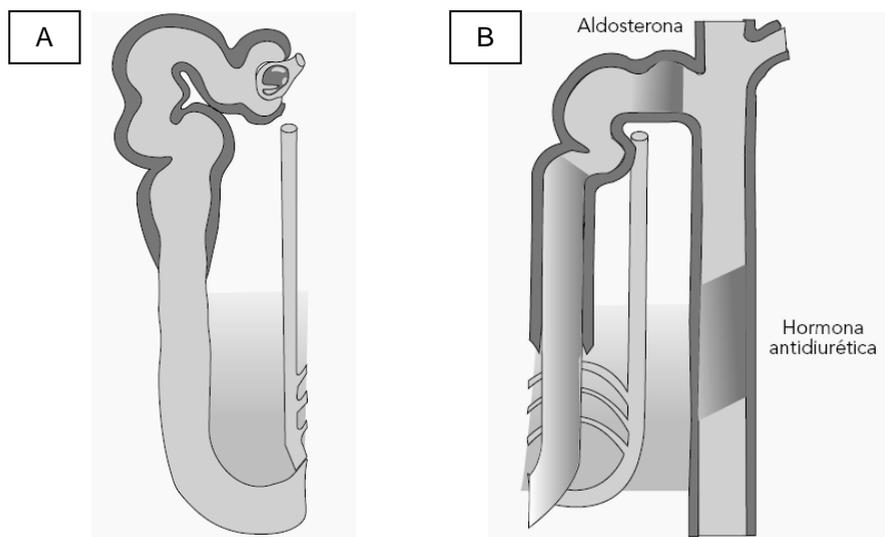


Fig. 10: (A) Segmento proximal del Túbulo proximal. (B) Rama gruesa ascendente del Asa de Henle (segmento dilutor). Túbulo contorneado distal y túbulo colector

Cuando se investiga en que segmento nefronal tiene lugar el trastorno en el manejo tubular del sodio del anciano, se detecta que el segmento

que va desde el inicio del túbulo proximal hasta la horquilla del asa de Henle funciona de igual manera en ancianos y muy ancianos que en el joven (Figura 10A), mientras que en la rama gruesa ascendente del asa de Henle (Figura 10B) el manejo del sodio es claramente diferente entre los jóvenes y los ancianos, siendo menor la reabsorción del sodio en estos últimos<sup>45</sup>, lo que conlleva dos consecuencias directas importantes:

- La primera es que la cantidad de sodio que llega a los segmentos distales nefronales (contorneado distal y colectores) aumenta, lo cual contribuye a la alta soduria del viejo.
- La segunda es que la capacidad de concentrar el intersticio medular disminuye (hipotonicidad medular) causando una incapacidad para lograr una orina máximamente concentrada. A pesar de que el anciano tiene predisposición a una pérdida exagerada de sodio urinario, el sodio corporal total no está significativamente reducido en los viejos<sup>46, 47</sup>.

Kinland et al. han documentado que hay una mayor eliminación urinaria de agua y electrolitos durante la noche en el anciano. Esto podría al menos explicar en parte la poliuria nocturna observada en el 70% de los mismos<sup>48</sup>. Las concentraciones plasmáticas basales de renina y aldosterona, así como la respuesta a estímulos para su liberación, tales como la restricción dietética de sodio, están también disminuidas en el anciano<sup>35</sup>. Este efecto dual: menor secreción de aldosterona e insensibilidad relativa de la nefrona distal a dicha hormona, explicarían la reducida reabsorción de sodio en dicho segmento nefronal. La atriopeptina, cuyos niveles plasmáticos y urinarios están elevados en el

anciano, incrementa la diuresis, la natriuresis, la calciuresis y los niveles de cGMP en plasma y orina<sup>49, 50</sup>.

## **Urea**

La urea se reabsorbe en gran parte en el túbulo proximal en los segmentos contorneados y rectos anteriores a la rama descendente del asa de Henle, y recordemos que la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, el túbulo distal y el segmento cortical de los túbulos colectores medulares son impermeables a la urea; por el contrario, el segmento medular de los túbulos colectores es permeable a la urea<sup>50, 51</sup>.

Por lo anterior, la concentración intratubular de urea aumenta a lo largo del túbulo distal y la porción medular del túbulo colector, de forma que al llegar el fluido tubular al segmento medular del túbulo colector su concentración es elevadísima; por ello la urea atraviesa pasivamente (a favor del gradiente) la luz tubular y llega al intersticio. Este transporte está mediado por la inserción de dos transportadores específicos de urea (UT1 y UT2; Figura 9), que se han identificado y clonado<sup>52</sup>.

El UT1 responsable del transporte de urea desde la luz tubular del segmento medular de los túbulos colectores al intersticio es modulada por la ADH, de forma que cuando aumenta la ADH se insertan (expresan) más transportadores específicos de urea UT1. El UT2 no está influenciado por la ADH y es el responsable de la recirculación de urea, ya que regula la entrada de urea acumulada en el intersticio en la rama descendente del asa de Henle, y en la parte delgada de la rama ascendente la elevada concentración de urea en el intersticio «atrapamiento» de urea en el intersticio es posible debido a la recirculación medular y al mecanismo de intercambio contracorriente.

En ancianos y muy ancianos sanos, la excreción fraccional de urea está incrementada en comparación con la población joven: el 60 y el 30%, respectivamente (Tabla 4). Este fenómeno podría deberse a una alteración en los canales de urea a nivel de los túbulos colectores <sup>45</sup>.

### **Potasio**

El contenido de potasio corporal es menor en los ancianos respecto de los jóvenes. Como el 85% del potasio se encuentra en los músculos y la masa muscular disminuye con la edad, esto podría justificar la caída en el potasio corporal total, junto a una pobre ingesta en dicho catión <sup>53</sup>. Por otra parte, se ha descrito que el total de la excreción renal de potasio es significativamente más bajo en los ancianos que en los jóvenes. La consecuencia clínica de este fenómeno es la vulnerabilidad del anciano a desarrollar hiperkalemia. Esta alteración electrolítica es particularmente frecuente cuando los ancianos son tratados con fármacos como anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), IECAs y/o ahorradores de potasio (especialmente en diabéticos) <sup>54</sup>.

### **Acidificación urinaria**

Macías Núñez et al. no hallaron diferencias en la eliminación del amonio o en la excreción de protones en respuesta a una sobrecarga ácida en personas ancianas respecto de los jóvenes. No obstante, los valores máximos de excreción de la acidez titulable y amoniaco se alcanzaron a las 4 horas de sobrecarga ácida en jóvenes y 6-8 horas después en los ancianos. A estos últimos les llevó más tiempo alcanzar el pico de excreción y sufrieron una mayor caída de la bicarbonatemia tras la misma dosis de cloruro de amonio <sup>55</sup>. Por otra parte, Lindeman sugiere que la secreción renal de amonio en respuesta a una sobrecarga no

difiere entre jóvenes y ancianos sanos <sup>18</sup>. El umbral renal para el bicarbonato no difiere tampoco del que se encuentra en los individuos jóvenes.

### **Calcio**

El valor normal de calcio en sangre es de 9-10.5 mg/dl. Aproximadamente el 50% del calcio sérico se une a la albúmina, un pequeño porcentaje está unido a aniones y el resto permanece como calcio libre iónico en el plasma.

En ancianos sanos, la calcemia y la fracción de excreción de calcio es prácticamente igual que la de la población joven en condiciones basales.

No es infrecuente que exista en la población anciana un déficit de vitamina D, debida fundamentalmente a dietas anárquicas y a una deficiente exposición a la luz solar, lo que causa menos síntesis de vitamina D<sub>3</sub>, con dos posibles consecuencias, una la aparición de hiperparatiroidismo secundario y otra, la hipercalcemia. Ambas situaciones se corrigen con la administración exógena de vitamina D<sub>3</sub> a dosis terapéuticas.

### **Fósforo**

Aproximadamente un 1% del fósforo total se encuentra en el espacio extracelular, con niveles normales de 2.5 a 5.0 mg/dl. La mayoría del fósforo procede de la ingesta diaria (1000 mg/día), del cual un 60% es absorbido en el duodeno y yeyuno, proceso que está influenciado por la vitamina D.

La reabsorción renal de fósforo ocurre sobre todo en el túbulo proximal (80%) gracias a transportadores sodio dependientes. Aproximadamente entre un 5-10% se reabsorbe en el túbulo distal. La excreción de fósforo se estimula por natriuresis elevada, acidosis metabólica y aumento de PTH <sup>56</sup>.

No existen diferencias significativas ni en los niveles de fósforo sérico, ni en su fracción de excreción entre la población joven y los ancianos sanos.

## **Magnesio**

El 99% del magnesio se encuentra en el interior de la célula. Sus niveles séricos normales se encuentran entre 1.7 y 2.3 mg/dl, no encontrándose diferencias entre jóvenes y ancianos sanos. En condiciones basales el intestino delgado absorbe entre un 30% y un 50% del magnesio de la dieta, pudiendo llegar al 80% en estados deficitarios. Este proceso está controlado en parte por la acción del 1,25 dihidroxicolecalciferol (forma activa de la vitamina D).

Aproximadamente el 20% del magnesio se une a la albúmina y, a pesar de que el 80% se filtra por el riñón, sólo el 3% es eliminado por la orina. Entre un 10 y un 15% del magnesio se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal. En la rama ascendente del asa de Henle se reabsorbe pasivamente el 60-70% del magnesio gracias al gradiente generado por el cotransportador  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-\text{-K}^+$ . En el túbulo contorneado distal se reabsorbe mínimamente, ajustando así la excreción de esta sustancia.

En personas mayores sanas, la fracción de excreción urinaria de magnesio no difiere con respecto a la de los jóvenes sanos. Sin embargo, en condiciones de aumento de la volemia, los ancianos tienden a desarrollar un ligero aumento de la fracción de excreción de  $Mg^{2+}$ , lo que les conduce a un leve descenso en los valores de  $Mg^{2+}$  sérico hasta los 1.8 mg/dl ( Dr. Musso, comunicación personal)

Existen circunstancias que pueden causar hipomagnesemia en los ancianos, tales como malnutrición, alteraciones intestinales (malabsorción), tratamiento con diuréticos, y captura intracelular (por ej. síndrome del hueso hambriento) <sup>57</sup>.

### **Eritropoyetina**

Esta hormona, principalmente producida por las células intersticiales peritubulares cercanas a los túbulos contorneados proximales, posee valores plasmáticos normales (Tabla 4) en ancianos y muy ancianos sanos <sup>45</sup>. No así en los pacientes con insuficiencia renal crónica, en los cuales dicha hormona es insuficientemente sintetizada.

### **Ácido úrico**

El nivel plasmático normal de ácido úrico es de 2.2-7.5 mg/dl en adultos varones, siendo un poco menor en mujeres premenopáusicas <sup>58</sup>. Normalmente, 2/3 del ácido úrico son eliminados por el riñón y 1/3 por el intestino. Sólo un 4% de esta sustancia se une a las proteínas plasmáticas, siendo la mayor parte filtrada por el glomérulo. Aproximadamente un 10% del ácido úrico filtrado es finalmente excretado por la orina.

En el riñón, el ácido úrico sufre en el túbulo proximal dos procesos: reabsorción y secreción. La reabsorción tiene lugar en el segmento S<sub>1</sub>, siendo transportado junto con el sodio. La secreción tiene lugar en el segmento S<sub>2</sub>, mediado principalmente por un transportador sensible al voltaje.

En los ancianos sanos, los niveles de ácido úrico y su fracción de excreción urinaria no difieren de los que se encuentran en personas jóvenes sanas. Sin embargo existen varios factores que pueden influir sobre el manejo renal del ácido úrico. Entre los que reducen su excreción renal nos encontramos bajas dosis de inhibidores de la ciclooxigenasa, diuréticos, pirazinamida, etambutol, etanol...

La hipouricemia en los ancianos se observa en casos de tratamiento con agentes uricosúricos (benzobromarona), defectos adquiridos del túbulo proximal, SIADH y fármacos tales como corticoesteroides, losartan y AINEs.

La hiperuricemia en las personas mayores aparece en cuadros de gota aguda, urolitiasis, IRC y rabdomiólisis entre otros.

### **Concentración y dilución urinaria**

Con la vejez el riñón reduce su capacidad para concentrar al máximo la orina. Dicha capacidad permanece estable hasta alrededor de la tercera década de la vida, y luego cae unos 30 mosmoles/litro por década. Esta disminución de la capacidad para concentrar la orina está relacionada con varios factores. En primer lugar está la limitación de la rama ascendente del asa de Henle para reabsorber Na<sup>+</sup>, y en consecuencia para concentrar el intersticio. A su vez, debido a la redistribución del

flujo desde las nefronas de la corteza superficial (glomérulos hialinizados) hacia los de la corteza profunda (“vasos aglomerulares”) (figura 5), se produce un aumento del lavado glomerular que contribuye a la incapacidad para concentrar máximamente la orina. Al aumentar la fracción de excreción de urea se produce una menor reabsorción de la misma (Tabla 4) lo que contribuye a la hipotonicidad medular, ya que esta sustancia es responsable de aproximadamente el 50% de la tonicidad de la médula.

	<b>Adulto</b>	<b>Viejos</b>	<b>Muy viejos</b>
<b>Hb (g/l)</b>	14.7	14.1	14.3
<b>Epo (U/l)</b>	14	13	17
<b>Creat Cl (ml/min)</b>	111	71	47
<b>FENa<sup>+</sup> (%)</b>	0.5	1.3	1.4
<b>FEUrea (%)</b>	30	59	61

Tabla 4: Comparación entre personas sanas adultos, viejos y muy viejos.

La menor respuesta del epitelio de los túbulos colectores a la acción de la vasopresina es otra razón del compromiso en la habilidad para concentrar la orina, pudiendo además explicar por qué los niveles plasmáticos basales de vasopresina son mayores en los ancianos que en los jóvenes <sup>45</sup>.

La sequedad bucal, la caída en la percepción del sabor, la alteración en la capacidad mental, la disfunción cortical cerebral y la menor sensibilidad de los osmo-receptores, pueden conducir a un ascenso del umbral de la sed. Finalmente, la concentración plasmática de angiotensina II, un poderoso estímulo dipsógeno, es más baja en los ancianos <sup>54</sup>.

## **Agua**

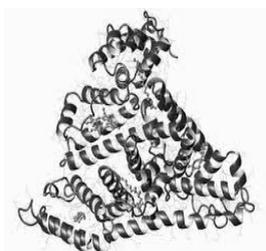
El agua corporal disminuye lentamente con la edad, de modo que llega a significar tan sólo un 54% del peso corporal total, probablemente porque la proporción de tejido graso aumenta en los ancianos. Esta reducción del agua corporal es a expensas predominantemente del espacio intracelular. El volumen acuoso es mayor en hombres que en mujeres independientemente de la edad<sup>41, 54</sup>. Por todo lo antes relatado, la hipovolemia en ancianos debe interpretarse siempre como secundaria de una enfermedad<sup>22</sup>. La capacidad de dilución urinaria se halla disminuida en ancianos. La menor concentración urinaria documentada en esta población ha sido de 92 mosmoles/litro mientras que la menor documentada en jóvenes ha sido de 52 mosmol/litro<sup>59</sup>. La máxima eliminación de agua libre está disminuida en ancianos: 16.2 ml/minuto en jóvenes vs 5.9 ml/minuto en ancianos.

La disfunción del segmento de dilución unido a los demás factores que acabamos de exponer explican la incapacidad que tienen los ancianos para alcanzar los niveles de concentración y dilución máximos en comparación con los de los adultos sanos.

## **Proteinuria en el riñón senescente**

Está clásicamente reconocida la asociación de proteinuria, o incluso microalbuminuria, con enfermedad renal establecida o marcador precoz de enfermedad renal, que tendría su origen, tradicionalmente, en el deterioro funcional de la barrera glomerular permitiendo el paso de moléculas de gran tamaño y, más recientemente, en el deterioro de la capacidad reabsortiva-metabólica del túbulo proximal. Sin embargo, en estudios realizados en ratas envejecidas se observó que existía una proteinuria fisiológica asociada a la edad en relación no sólo con una

mayor permeabilidad, sino también con pérdida de electronegatividad glomerular y adelgazamiento de la membrana basal glomerular <sup>60</sup>.



Respecto al manejo renal de la albúmina, debemos recordar que es la proteína más abundante del plasma, cuya molécula consta de 585 aminoácidos con 17 puentes disulfuro, un peso molecular de 67 kDa y un diámetro de 36 Å con múltiples funciones, como transportar y almacenar ácidos grasos, oligoelementos, hormonas sexuales, etc.

Una vez que la albúmina llega al túbulo proximal, se reabsorbe por endocitosis en la membrana luminal. Este proceso conlleva consumo de energía y lo desencadena la albúmina filtrada al unirse a receptores específicos situados en la membrana luminal. Por ello la velocidad de endocitosis aumenta proporcionalmente a la cantidad de proteínas que llegan al túbulo proximal hasta alcanzar la velocidad máxima de formación de vesículas. Llegado este punto no pueden reabsorberse más: entonces decimos que se alcanza la capacidad tubular máxima para reabsorber proteínas, albúmina en nuestro caso, es decir, que se ha alcanzado el T<sub>m</sub> para albúmina. Una vez dentro de la célula del túbulo proximal, los lisosomas degradan las proteínas hasta llegar a aminoácidos que pasan al líquido intersticial, y de aquí a los vasos peritubulares. Sin embargo, tampoco todo es así, ya que hay un pequeño número de vesículas endocitósicas íntegras que se mueven a través del citoplasma y vacían las proteínas, por exocitosis, en el líquido intersticial.

La excreción urinaria de cantidades suprafisiológicas o patológicas de albúmina parece ser más frecuente en los pacientes ancianos que en el resto de la población de menor edad. Este hallazgo probablemente era previsible si tenemos en cuenta que tanto la prevalencia de DM tipo 2 como de HTA es progresivamente creciente a medida que avanza la edad.

Según el estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), la prevalencia de microalbuminuria va aumentando progresivamente en la población mayor de 40 años. De esta manera, se duplica por encima de los 70 años (22%), si se compara con el segmento de edad inmediatamente anterior, y se triplica cuando se compara con los pacientes menores de 40 años <sup>61</sup>. Este aumento de la prevalencia de microalbuminuria es mayor en los pacientes diabéticos (35%) que en los hipertensos y, por supuesto, que en los pacientes que no padecen DM ni HTA. Sin embargo, incluso en este último grupo de población (sin patología asociada) la prevalencia de microalbuminuria aumenta con la edad, y llega a casi el 15% en los mayores de 75 años.

Los valores utilizados para diagnosticar microalbuminuria no son diferentes en los pacientes ancianos que en el resto de la población, sino que se aplican los límites definidos por la guías para la población general. Lo mismo se puede decir de los procedimientos para medir la excreción de albúmina. Dentro de este contexto resulta importante señalar que aproximadamente un 5% de la población comprendida entre los 40 y los 80 años de edad que no padece DM ni tampoco HTA puede, sin embargo, presentar microalbuminuria en los estudios epidemiológicos que se han realizado y, lo que no es menos importante,

se han descrito prevalencias de este problema superiores al 14% en los mayores de 80 años. Es decir, la presencia de microalbuminuria no debe entenderse dentro de este segmento poblacional como una expresión de HTA o DM obligatoriamente asociados a ella, aunque estos dos procesos patológicos deberán excluirse adecuadamente en el caso de que se detecte excreción elevada de albúmina en un anciano. Pese a todo, es posible que este hallazgo sea un resultado del proceso arteriosclerótico subyacente, puesto que el incremento de edad parece asociarse con un incremento de los factores inflamatorios y la elevación de parámetros de disfunción vascular en ausencia de enfermedad cardiovascular sintomática <sup>62</sup>.

Por todo lo anterior deberíamos ser cautelosos a la hora de interpretar la presencia de microalbuminuria en personas mayores de la misma manera que en adultos jóvenes, ya que no tiene por qué traducirse, en este grupo etario, en un marcador estricto de daño renal y, por tanto, podría considerarse fisiológico en ausencia de otros síntomas y signos que orienten hacia algún tipo de patología.

Como conclusión, podemos decir que no se puede hablar de deterioro global de las distintas funciones que el riñón controla para estabilizar el medio interno, sino que hay unas que son comparables a las de los adultos jóvenes y otras cuyo rendimiento funcional está mermado pero aún así siguen siendo suficientes para mantener la homeostasis.

Es particularmente interesante entender que la disminución fisiológica del FG que acompaña al envejecimiento renal en la gran mayoría de las personas sanas no significa ni mucho menos insuficiencia renal.

Como es lógico otras estructuras tales como la vejiga, la uretra, la próstata, la vagina y el suelo de la pelvis también se ven afectadas por el proceso de envejecimiento fisiológico, alterando tanto su morfología como su capacidad funcional. En la siguiente tabla se pueden ver esquemáticamente los cambios relacionados con la edad en los riñones y el tracto urinario (Tabla 5)

<b>Funcion-Estructura Afectadas</b>	<b>Tipo de alteración</b>	<b>Implicación clínica</b>
Hemodinámicas	Disminución flujo plasmático renal	Incierta
Glomérulos	Esclerosis Reducción del FG	Dosificación de fármacos Riesgo cardiovascular Desequilibrio hidroelectrolítico
Túbulos e intersticio Balance de Na <sup>+</sup> y Agua	Atrofia, fibrosis Absorción y excreción reducidas Cambios en capacidad de concentración y dilución urinaria	Susceptibilidad a depleción y sobrecarga de volumen Deshidratación Hiponatremia
Distensibilidad vascular	Reducida	Compensación de cambios de volumen limitada
Vejiga	Disminución inervación autónoma Trabeculación Divertículos	Disminución capacidad vesical, diferir micción. Aumento residuo post miccional
Uretra	Fibrosis Disminución nº células	Menor capacidad acomodación Menor presión cierre
Próstata	Hiperplasia, fibrosis	Sd. Miccional (tenesmo, disuria, urgencia...) Retención urinaria
Suelo pélvico	Aumento depósitos colágeno Debilidad muscular	Prolapsos Incontinencia urinaria Infecciones tracto urinario

Tabla 5. Cambios relacionados con la edad en el riñón y tracto urinario.

(modificada de Tedla et al. The trend towards geriatric nephrology. Prim Care Clin Office Pract. 2008;35:515:530)

# **Insuficiencia Renal en el Anciano**

## **Insuficiencia Renal Aguda**



## **INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA)**

Como hemos dicho anteriormente, la función tubular se encuentra disminuida en el anciano y por tal motivo esta población es sensiblemente más susceptible a desarrollar una insuficiencia renal si no se toman ciertas precauciones, ya que en la mayoría de los casos se deben a factores externos y totalmente prevenibles.

Los tipos y causas más frecuentes son las que detallamos a continuación: <sup>63, 64</sup>

1. Pre-renal: pérdida de fluidos (vómitos, diarrea y diuréticos), ingesta inadecuada de líquidos (recordemos que fisiológicamente en edades avanzadas disminuye la sensación de la sed), pérdida de plasma (quemados), sangrado, shock (cardiogénico, séptico).
2. Renal: necrosis tubular aguda debida a estado pre-renal persistente y/o a la acción de nefrotoxinas, daño rápidamente evolutivo secundario a colagenopatías, síndrome de Goodpasture, púrpura de Schönlein-Henoch, nefritis intersticial aguda (sustancias nefrotóxicas).
3. Post-renal (obstructiva): cálculos, coágulos, tumores, estenosis ureterales, hipertrofia prostática.

Las causas de IRA pre-renal y post-renal son de especial importancia desde el momento que su temprana identificación y tratamiento pueden prevenir la aparición de necrosis tubular aguda.<sup>64</sup>

La IRA es un síndrome renal relativamente frecuente en los ancianos pues este grupo está expuesto a enfermedades sistémicas, polifarmacia, menor capacidad para metabolización de fármacos, así como a cambios estructurales y fisiológicos producto del envejecimiento.<sup>65</sup>

Debe tenerse en cuenta también el rol ejercido por la acumulación de radicales superóxidos con la senescencia.

Algunas enfermedades pueden predisponer al riñón senil a sufrir un episodio insuficiencia renal aguda:

- insuficiencia cardíaca
- diabetes mellitas
- mieloma múltiple
- hipertrofia prostática
- vasculitis
- glomerulonefritis (rapidamente progresiva, mesangiocapilar...)
- lupus eritematoso sistémico.<sup>66</sup>

Otros agentes etiológicos frecuentes son: stress post-operatorio, shock cardiogénico o shock séptico y la polifarmacia. Esta última incluye la toma de fármacos tales como: diuréticos, laxantes y analgésicos.

Pero la causa de fracaso renal agudo en el anciano es habitualmente multifactorial: contracción de volumen, hipotensión, sepsis y/o antibióticos nefrotóxicos (ej: aminoglucósidos).

En el anciano, los valores de los índices urinarios utilizados para el diagnóstico diferencial del tipo de fallo renal agudo difieren respecto de los hallados en los pacientes jóvenes. Por ejemplo, en un anciano una excreción urinaria de sodio mayor a 20 mmol/l, una excreción fraccional de sodio mayor de 0.5%, una osmolalidad urinaria menor de 500 mosl/l y una excreción fraccional de urea mayor a 35% no implican que la insuficiencia renal sea secundaria a una necrosis tubular aguda<sup>63, 64, 67</sup>, pues la disfunción tubular senil hace que los valores de los índices urinarios clásicos se modifiquen. Por otra parte, la fragilidad tubular renal del anciano hace que éstos evolucionen con más facilidad a la necrosis tubular aguda (NTA). Ambos fenómenos determinan que durante las insuficiencia renal aguda el anciano presente un patrón clínico conocido como **síndrome intermedio** el cual consiste en un fracaso renal agudo secundario a NTA parcial, que se caracteriza por presentar valores de laboratorio sugerentes de fallo renal parenquimatoso: elevación de la urea y la creatinina plasmáticas, niveles elevados de sodio y urea en orina, baja osmolalidad urinaria, pero que resuelve con reposición de volumen como lo hacen las IRA pre-renales sólo que en este caso la resolución del cuadro lleva más tiempo, aproximadamente una semana.<sup>67</sup>

El tratamiento inicial de la IRA del anciano consiste en realizar una adecuada reposición hidrosalina. Si el paciente no recupera la diuresis tras dicha expansión, se puede iniciar furosemida intravenosa (evitando rangos ototóxicos). También tenemos en nuestras manos otras medidas terapéuticas, tales como dosis bajas de dopamina intravenosa (2-7 microgramos/kg/minuto) con el fin de aumentar el flujo tubular renal y promover la vasodilatación glomerular<sup>64</sup>. Aún así, en ocasiones, puede llegar a ser necesaria la terapia dialítica transitoria.

La supervivencia de los ancianos que sufren una insuficiencia renal aguda es mayor del 40% utilizando la hemodiafiltración continua como terapia sustitutiva <sup>68</sup>. Estos hallazgos justifican un tratamiento de reemplazo renal en esta población y sugieren que la hemofiltración continua podría ser beneficiosa para su tratamiento. La edad por si misma no es un determinante de importancia para la supervivencia de pacientes que cursan con insuficiencia renal aguda.<sup>69</sup>

La prevención de la IRA es de gran importancia, siendo para ello clave el mantenimiento de un adecuado volumen extracelular y la precaución de ajustar las dosis de los fármacos utilizados al filtrado glomerular del paciente anciano.

# **Insuficiencia Renal en el Anciano**

## **Insuficiencia Renal Crónica**



## **INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC)**

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un síndrome clínico derivado del progresivo y generalizado deterioro irreversible de la función renal secundaria a la destrucción de la masa nefronal.

La prevalencia de la IRC varía según los países y los estudios existentes.

El primer dato relevante que debemos señalar es que en todos estos estudios se utiliza como criterio de insuficiencia renal crónica un filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min según las recomendaciones de la NFK-KDOQI (The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)<sup>70</sup>(Tabla 6) en las que se estratifica la IRC en cinco estadios según las cifras de filtrado glomerular estimado (eFG) a partir de distintas fórmulas, ya descritas anteriormente en el texto (Cockcroft-Gault, MDRD...), y a pesar de que desde su publicación estas guías han sufrido amplias críticas basadas en algunas de sus principales características, que conducen a imprecisiones y a dificultades en la clasificación de la IRC tales como:

- Los estadios 1 y 2 se definen por el eFG y por signos de daño renal (en los estudios poblacionales, fundamentalmente la albuminuria). Sin embargo, los estadios 3, 4 y 5 se definen exclusivamente por el descenso del eFG, sin tener en cuenta otros signos de enfermedad renal.
- No se consideran otros datos en la definición de ERC, como la edad o el sexo.

- No se contemplan aspectos como la etiología de la ERC, el grado de proteinuria o la patología asociada.
- Las fórmulas empleadas para estimar el filtrado glomerular no han sido validadas en ciertos grupos de población, especialmente, en personas mayores de 70 años.

Tabla 6: Estratificación de la Enfermedad Renal Crónica según NKF-K/DOQI

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
—	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60 - 89
3	FG moderadamente disminuido	30 - 59
4	FG gravemente disminuido	15 - 29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

K/DOQI, *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*; FG, filtrado glomerular.

\* **Factores de riesgo de ERC:** edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, pielonefritis de repetición, litiasis urinaria, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, historia familiar de ERC, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, razas afroamericana y otras minoritarias en EE.UU. y bajo nivel educativo o social.

† **Daño renal:** alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria / albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

Así, el estudio EPIRCE,<sup>71</sup> llevado a cabo en nuestro país y publicado este año 2010, señala una prevalencia global de IRC en estadios 3 a 5 (según las recomendaciones NKF-K/DOQI con eFG < 60 ml/min) del 6,8%, elevando esta cifra al 21,4% en personas mayores de 64 años (Tabla 7).

Tabla 7: Prevalencia de IRC según el estudio EPIRCE (2010)

	Población Española		Prevalencia según Filtrado Glomerular Estimado (ml/min) (IC:95%)						
	N	% (95% CI)	Normal (≥90)	Stage 1 (≥90 with proteinuria)	Stage 2 (60-89)	Stage 3a (45-59)	Stage 3b (30-44)	Stage 4 (15-29)	Stage 5 (<15)
TOTAL	2,746		90.8 (89.1 to 92.5)	0.99 (0.57 to 1.4)	1.3 (0.84 to 1.8)	5.4 (4.3 to 6.6)	1.1 (0.65 to 1.5)	0.27 (0.06 to 0.48)	0.03 (0.00 to 0.08)
EDAD (años)									
20-39	885	36.50 (34.60 to 38.40)	98.1 (96.8 to 99.3)	0.86 (0.15 to 1.6)	0.97 (0.18 to 1.8)	0.10 (0.00 to 0.30)	-	-	-
40-64	1,283	37.70 (35.50 to 39.90)	93.8 (92.1 to 95.5)	1.0 (0.32 to 1.7)	1.8 (0.90 to 2.8)	2.8 (1.8 to 3.9)	0.37 (0.04 to 0.69)	0.09 (0.00 to 0.27)	0.07 (0.00 to 0.22)
>64	578	25.80 (23.82 to 27.78)	76.3 (72.2 to 80.5)	1.1 (0.32 to 1.9)	1.1 (0.30 to 2.0)	16.8 (13.6 to 20.0)	3.7 (2.1 to 5.2)	0.92 (0.13 to 1.7)	-

En el estudio EROCAP <sup>72</sup> publicado en 2007 se estudió la prevalencia de IRC con el mismo criterio de eFG < 60 ml/min. obtenido en 9233 pacientes mayores de 18 años que acudieron a consulta de Atención Primaria gracias a las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD. Según sus resultados, la prevalencia global oscilaba, dependiendo de la fórmula utilizada, entre el 21,3% y el 22,7% mientras que en la población de más de 70 años alcanzaba el 33,7% (40,1% atendiendo al concepto de insuficiencia renal oculta, es decir, personas con eFG menores de 60 ml/min que presentan cifras de creatinina sérica en el rango de la normalidad). (Tabla 8)

En el año 2008 Zhang y Rothenbacher <sup>73</sup> realizaron una revisión sistemática de 26 estudios sobre la prevalencia de la insuficiencia renal crónica llevados a cabo en diferentes zonas geográficas del mundo. Atendiendo a los mismos criterios de estimación del filtrado glomerular y el diagnóstico de IRC a cifras inferiores a 60 ml/min. obtuvieron que la prevalencia global media en la población adulta joven mayor de 30 años era del 7,2% mientras que en personas de 64 o más años oscilaba entre el 23,4% y el 35,8%. (Tabla 9)

Tabla 8: Prevalencia de IRC en el estudio EROCAP (2007)

Variables	FG ≥ 60 ml/min (%)	FG < 60 ml/min (%)	p
Sexo			< 0,001
Varones	86,6	13,4	
Mujeres	71,7	28,3	
Edad (años)			< 0,001
< 40	96,5	3,5	
41-60	86,1	13,9	
61-70	75,8	24,2	
71 y más	66,3	33,7	

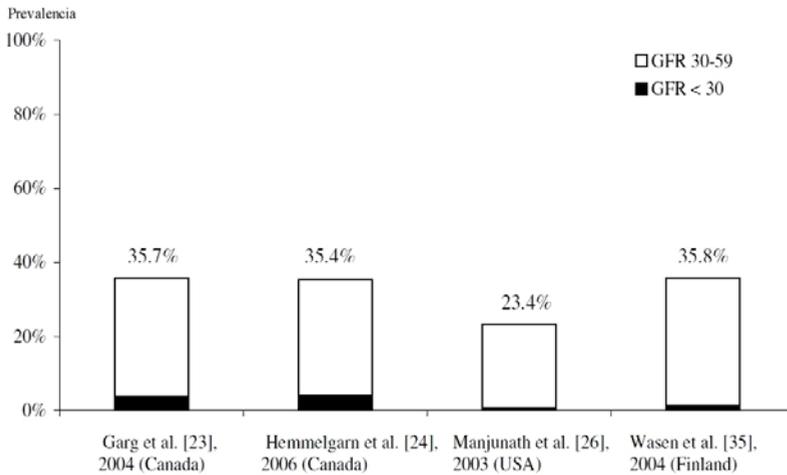


Tabla 9: Prevalencia de IRC en personas mayores de 64 años usando la ecuación MDRD (eFG < 60 ml/min.) en un meta-análisis a nivel internacional.

## **Causas de enfermedad renal crónica en ancianos**

Las causas de enfermedad renal crónica en los ancianos se diferencian sustancialmente de aquellas de los jóvenes. Los trastornos más comunes que lleva a la insuficiencia renal a un anciano son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la nefroangiosclerosis y la uropatía obstructiva aunque en casi un tercio de los casos no se puede llegar a probar ninguna causa específica. Otras causas muy comunes de IRC en el anciano son la enfermedad renovascular, la enfermedad prostática y la amiloidosis.<sup>74</sup>

La insuficiencia renal crónica conlleva mecanismos patológicos promotores de una serie de alteraciones clínicas específicas:

A medida que la esclerosis glomerular avanza las nefronas remanentes aumentan su actividad a expensas de la hiperfiltración glomerular lo que hace que con el paso del tiempo éstas vayan también esclerosándose gradualmente hasta que el número de nefronas funcionantes es insuficiente para mantener la función, comenzando así la fase sintomática.<sup>75</sup>

Hay retención de las toxinas urémicas: poliaminas, guanidinas, medianas moléculas y péptidos hormonales.

Surgen niveles elevados de parathormona (PTH), la cual constituye la toxina urémica más importante. La deficiencia de eritropoyetina y de 1-25 dihidroxicolecalciferol llevan a anemia e hipocalcemia respectivamente.

Hay retención de fosfatos lo cual estimula la aparición de hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal.

Desde el punto de vista clínico es conveniente dividir a la IRC en tres fases:

1. La fase temprana, asintomática, con filtrados glomerulares superiores a 50 ml/minuto. En esta etapa la caída de filtrado es un hallazgo de laboratorio.

2. En la etapa siguiente a medida que la IRC progresa y el aclaramiento de creatinina cae a cifras de alrededor de 25-30 ml/minuto, aparecen síntomas tales como: poliuria, orinas claras y nicturia, prácticamente en todos los pacientes.

3. Finalmente cuando el filtrado glomerular es menor de 15 ml/minuto el cuadro clínico completo se torna evidente. La piel adquiere un característico color pálido amarillento y es frecuente el prurito. Cuando el producto fosfo-cálcico (calcemia x fosfatemia) se eleva, las calcificaciones secundarias son muy comunes. A nivel de los ojos, se pueden producir calcificaciones conjuntivales y corneales, dando lugar al "ojo rojo" de la insuficiencia renal. Los pacientes se quejan de astenia, anorexia y vómitos.

A nivel del sistema cardio-respiratorio pueden verse edema pulmonar, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, y arritmias.

A nivel del sistema nervioso pueden presentar polineuropatía, clonus e inclusive coma urémico en las etapas más avanzadas de la enfermedad.

El hiperparatiroidismo secundario, la intolerancia a los carbohidratos, el hipotiroidismo, la hiperprolactinemia, el hipogonadismo están entre los disturbios endocrinológicos más frecuentes de la nefropatía crónica.

Una deficiencia de la inmunidad celular, una disfunción de los polimorfos nucleares y alteraciones de la coagulación están también presentes en etapas avanzadas de esta enfermedad ( aclaramiento de creatinina menor a 10 ml/minuto ) haciendo necesario iniciar tratamiento dialítico.<sup>64, 76</sup>

La hipertrofia prostática es frecuente en casi todos los ancianos varones, pudiendo ser incluso causa de insuficiencia renal crónica. En general es reconocida tardíamente desde el momento que causa poliuria y no oligoanúria. Este reconocimiento tardío de la entidad da como consecuencia que se instale un daño irreversible de modo que la desobstrucción no conlleva la esperada recuperación total de la función renal. El uso de fármacos con efecto bloqueante alfa puede contribuir a liberar la obstrucción del cuello vesical y evitar el uso de sondas.

Otros mecanismos potenciales de obstrucción del tracto urinario son : el prolapso uterino, la urolitiasis, las estrecheces de la vía urinaria y la vejiga neurogénica secundaria a diabetes mellitas.<sup>77</sup>

## **Manejo de la IRC en el anciano**

La dieta hipoproteica muestra poco efecto en aliviar la uremia e incluso parece llevar al anciano a la desnutrición. Se recomienda entonces dietas con contenido proteico de 0.6-1 g/kg/día. Con respecto al hiperparatiroidismo se utiliza para su tratamiento el calcitriol con el fin de suprimir la secreción de paratohormona, y una dieta baja en fósforo y quelantes para controlar la hiperfosfatemia.

El acetato de calcio es preferible como quelante del fósforo, dado que el carbonato de calcio necesita ácido clorhídrico para ser convertido en cloruro de calcio activo, por lo cual hay un riesgo de que esta droga sea inefectiva en ancianos, desde el momento que esta población posee frecuentemente baja secreción gástrica. Cuando la diuresis cae debajo de dos litros/día, la ingesta de sodio y potasio debe ser restringida, sumando diuréticos de asa. Los bloqueantes del calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se recomiendan para tratar la hipertensión arterial y enlentecer la progresión de la enfermedad renal.<sup>78</sup>

## **Diálisis**

Durante la década del setenta, los ancianos con IRC no eran casi nunca considerados candidatos a ser tratados con diálisis, pero en la actualidad las personas mayores de 65 años son aceptados rutinariamente en estos programas. Hasta un tercio de los pacientes que ingresan al procedimiento en todo el mundo son ahora mayores de 65 años.<sup>79</sup>

Felizmente, hoy en día casi todos los médicos creen que la mayoría de los ancianos urémicos pueden ser satisfactoriamente rehabilitados y que la edad por sí misma no puede constituir un impedimento mayor para dializar o ser transplantado.<sup>80</sup>

Los ancianos en diálisis son propensos a desarrollar formas más serias de enfermedades óseas que los jóvenes, a raíz de la osteopenia, dieta inadecuada, menor actividad física y falta de exposición solar. La desnutrición es frecuente y la caquexia puede contribuir a la muerte. Entre los análisis de rutina una albuminemia es el factor de riesgo independiente de mortalidad más importante. A fin de evitar esto se recomienda una dieta de más de 1g/kg/día de proteínas para pacientes en hemodiálisis y mayor de 1.2 g/kg/día para aquellos en diálisis peritoneal, con dietas con contenido de más de 6.3 g/día de aminoácidos esenciales.<sup>64</sup>

Los problemas más comunes de los ancianos durante el tratamiento hemodialítico son:

- La dificultad en la construcción del acceso vascular a raíz de la presencia de arteriosclerosis o insuficiente desarrollo venoso. Es una buena estrategia planear tempranamente una fístula cuando el aclaramiento de creatinina es de alrededor de 20-15 ml/minuto. Si la construcción de todo acceso falla, la transposición de la vena safena a la arteria radial o cubital puede permitir la realización de la hemodiálisis y parece dar mejor resultado que los accesos protésicos.

- Entre el 50% y 60% de los ancianos se quejan de debilidad, hipotensión, cefaleas, vómitos, calambres e inestabilidad cardiovascular en las primeras dos horas de la hemodiálisis. Dichos episodios pueden ser aliviados con el mantenimiento de la hemoglobinemia por encima de 10 g/dl y de la albuminemia en 4 g/dl, una evaluación cuidadosa del peso seco, una lenta y cuidadosa ultrafiltración, el evitar los fármacos vasodilatadores en el período previo a la sesión dialítica y por supuesto el uso de baños a base de bicarbonato en lugar de acetato.
- La angina de pecho es frecuente en los ancianos portadores de enfermedad coronaria, y su aparición puede ser facilitada por la presencia de anemia, hipertrofia ventricular izquierda, y la mayor producción de radicales libres por parte del anciano bajo tratamiento hemodialítico. Para prevenir estos episodios es de utilidad mantener un hematocrito por encima de 30% mediante transfusiones sanguíneas, infusión de hierro endovenoso, andrógenos y/o administración de eritropoyetina.
- Las arritmias son muy frecuentes en el anciano en diálisis pues las calcificaciones metastásicas, la infiltración amiloidótica, la hipertrofia cardíaca y la hipertensión arterial son más frecuentes que en los jóvenes. La hipokalemia y la acidosis son factores que contribuyen al desarrollo de arritmias supraventriculares y ventriculares.
- Las causas más comunes de sangrado gastrointestinal en el anciano son la angiodisplasia y la gastritis urémica empeorada con la toma concomitante de AINEs.

- La inmunidad celular disminuida puede predisponer a una mayor incidencia de infecciones virales y tumores malignos.

## **Diálisis peritoneal**

La diálisis peritoneal implica un stress nutricional desde el momento que 8-15 gramos de proteínas, principalmente albúmina, se pierden cada día en el baño dialítico y dicha cantidad aumenta durante los episodios peritoníticos.

Este procedimiento es mejor para los pacientes con diuresis residual, severa hipotensión, complicación del acceso vascular, arritmias intradialíticas, angina de pecho o inestabilidad cardiovascular.

La diálisis peritoneal es un tratamiento alternativo satisfactorio para los ancianos que padecen insuficiencia renal crónica. La supervivencia de los ancianos en hemodiálisis y diálisis peritoneal (ya sea en su modalidad manual o automatizada) son similares.<sup>81</sup>

Pero por supuesto, como todo acto médico, puede presentar ciertas complicaciones que detallamos a continuación:<sup>81-83</sup>

- La aparición de filtraciones de líquido peritoneal y formación de hernias.
- La peritonitis es la complicación más común, pero su incidencia no es diferente en el paciente anciano respecto del joven. El uso

del sistema de conexión en “Y” redujo el riesgo de infección incluso en los pacientes no hábiles.

- Las infecciones del sitio de entrada/salida que requieren tratamiento antibiótico ocurren con la misma frecuencia en jóvenes que en ancianos, y la supervivencia del catéter es igual en ambos grupos.
- La diverticulitis debida a la alta frecuencia de diverticulosis intestinal de los ancianos. El estreñimiento es frecuente en los ancianos, y más aún en aquellos bajo tratamiento dialítico.
- La lumbalgia, probablemente relacionada con el aumento de la lordosis, se deba a la sobrecarga de 2 litros de líquido en la cavidad peritoneal.
- El empeoramiento de la enfermedad vascular periférica, particularmente cuando hay una isquemia previa en los miembros inferiores.

### **Transplante renal en el anciano**

El transplante renal en el anciano continúa siendo objeto de controversia, a pesar de reconocerse como el tratamiento más exitoso y barato para pacientes que sufren IRC.

Hasta el comienzo de la década de los ochenta los pacientes de 45 años eran considerados de alto riesgo para transplante: la supervivencia

del trasplante era sólo del 20% al año, debido a una alta incidencia de infecciones y complicaciones cardiovasculares.<sup>84</sup>

Estos conceptos son hoy obsoletos debido a la mejoría en el cuidado de los receptores y la aparición de la ciclosporina como parte del arsenal inmunosupresor. Sin embargo, la verdad es que sólo un 4% de los pacientes en diálisis entre 65-74 años recibe un trasplante renal.

Hoy sabemos que la supervivencia a los 10 años para un receptor de un trasplante renal entre 55-59 años es sólo del 22%, para aquellos entre 60-64 años es del 10.5%, y para receptores de entre 65-69 años es del 8%.<sup>85, 86</sup>

El régimen de tripleterapia (prednisolona, azatioprina, ciclosporina A), todos en dosis relativamente bajas, puede ser usado en ancianos casi sin modificaciones. Es prudente reducir la dosis de ciclosporina para evitar su toxicidad hepática ya que su actividad enzimática, especialmente del sistema citocromo P450, se encuentra significativamente reducida, y de prednisolona para evitar los variados efectos adversos de este fármaco, especialmente sobre la piel y el hueso.

Otras de las opciones farmacológicas son el micofenolato y la rapamicina. El éxito del trasplante renal en ancianos en la última década se debe a la mejor selección de los candidatos, al uso de la ciclosporina A y a las menores dosis de corticoides, con una supervivencia al año de aproximadamente el 60%.

Aunque los resultados generales son excelentes el manejo del trasplante en el anciano requiere del dominio de la farmacología, la inmunología y fisiología de este grupo etario.

Las causas más frecuentes de mortalidad en esta población son la enfermedad cardiovascular e infecciones relacionadas a los picos de inmunosupresión.<sup>82, 87</sup>

## **Alteraciones Renales Seniles Secundarias a Enfermedades Sistémicas**



## **ALTERACIONES RENALES SENILES SECUNDARIAS A ENFERMEDADES SISTEMICAS**

En los ancianos muchas enfermedades poseen una forma de presentación diferente respecto de los cuadros clásicos descritos en los jóvenes. Este fenómeno, conocido como presentación “atípica” de las enfermedades del anciano, ocurre también por supuesto con las patologías renales.

Comparando pacientes ancianos con aquellos más jóvenes, pareciera que la amiloidosis, la nefropatía membranosa, la vasculitis, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, tendrían una incidencia significativamente mayor en las personas mayores. Sin embargo, aparte de un balance hidrosalino más frágil y una tendencia a desarrollar insuficiencia cardíaca, las causas, la sintomatología y los estudios complementarios a utilizar son los mismos en ancianos que en jóvenes.

### **Hipertensión Arterial**

Las enfermedades renales, incluida la insuficiencia renal aguda y crónica, pueden causar hipertensión arterial, pero por otro lado la hipertensión arterial por si misma puede dañar los riñones <sup>88</sup>. Este mecanismo constituye un 33% de las IRC del anciano <sup>74</sup>. El ascenso patológico de la tensión arterial con el incremento de la edad documentado en las sociedades occidentales podría ser consecuencia de un aumento en el contenido de sodio en la dieta, el descenso del potasio en la misma o a ambos factores simultáneamente. A continuación se desarrolla como consecuencia de dicho incremento

inicial en la tensión arterial, un reset de la curva presión–natriuresis, y por esta razón se necesita mayor presión sanguínea para mantener una adecuada excreción de sodio.

Algunos agentes antihipertensivos pueden dañar el flujo sanguíneo renal y posteriormente agravar la disminución de la perfusión renal relacionada con el envejecimiento. Un empeoramiento de la perfusión renal puede activar mecanismos contra-reguladores neuro-hormonales, tales como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual puede poner al paciente en riesgo aumentado de desarrollar glomerulosclerosis a través de la promoción de cambios hipertróficos vasculares y mesangiales o un aumento de la presión intraglomerular. Esto puede suceder a pesar de que los fármacos hayan sido efectivos en la reducción en la presión sanguínea sistémica.<sup>89</sup>

### **Enfermedad Aterotrombótica del Anciano**

El ateroembolismo renal ocurre cuando una placa de colesterol se rompe, se libera de un vaso enfermo y termina entrando en la microcirculación distal. Suele ser más frecuente en el paciente vascular mayor de 60 años sometido a un procedimiento angiográfico o una cirugía vascular, y que presenta fiebre, dolores musculares, pérdida de peso, leucocitosis con eosinofilia, consumo plaquetario, hipocomplementemia y aparición de autoanticuerpos. La *livedo reticularis* y los infartos digitales ocurren en más del 30% de los pacientes. La biopsia cutánea, muscular y renal continúa siendo la principal herramienta para el diagnóstico. La recuperación de la función renal raramente ocurre y la mortalidad es muy alta.<sup>90</sup>

## **Nefropatía Diabética**

La enfermedad renal es ahora una de las complicaciones fatales más comunes de la diabetes mellitus, significativamente en el anciano, donde ocasiona alrededor del 22% de los casos de enfermedad renal terminal.<sup>74</sup>

Clínicamente, la proteinuria de larga duración con disminución gradual de la función renal lleva al desarrollo de síndrome nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca <sup>91</sup>. Los resultados del tratamiento de la IRC en pacientes diabéticos no-insulino dependientes (tipo 2) mostraron una supervivencia del 58% al año y 14% a los cinco años, independientemente de la modalidad terapéutica aplicada. Los pacientes que recibieron un trasplante renal tenían una supervivencia mayor en comparación con los pacientes bajo tratamiento hemodialítico (supervivencia a los cinco años 59% vs 2%,  $p < 0.005$ ). El trasplante renal mejoró la supervivencia en el anciano diabético sin complicaciones y debería ser el tratamiento de elección en este grupo de pacientes.<sup>92</sup>

## **Enfermedades del Colágeno**

Estas son enfermedades crónicas inflamatorias multisistémicas que comúnmente comprometen al riñón. La lesión es siempre alguna forma de vasculitis.

En el lupus eritematoso sistémico, la necrosis y trombosis de los pequeños vasos conduce a cambios isquémicos. En la esclerosis sistémica progresiva hay engrosamiento obliterativo del interior de las

pequeñas arterias y engrosamiento de las membranas basales debidas a la proliferación fibroblástica y depósito de colágeno.

La artritis reumatoide afecta comúnmente al riñón generando proteinuria y caída de la función renal.

En las vasculitis sistémicas del anciano no es infrecuente el compromiso renal. La hematuria es casi una constante en la nefropatía secundaria a vasculitis. La enfermedad renal relacionada con ANCA positivo puede ser tratada exitosamente con ciclofosfamida y esteroides, y los pacientes ancianos no deberían ser excluidos de los tratamientos, incluida la diálisis si fuese necesaria.<sup>64, 92</sup>

### **Glomerulonefritis Primarias y Síndrome Nefrótico**

Existe actualmente una tendencia a realizar biopsia renal como parte de la evaluación del síndrome nefrótico del anciano<sup>93</sup>. En primer lugar porque, en principio, las indicaciones para efectuar la biopsia renal y la incidencia de complicaciones del procedimiento son las mismas para los ancianos que para los jóvenes. En segundo lugar, dado que los esteroides no están exentos de complicaciones en la población anciana, sería mejor usar esta medicación con un soporte histológico. En consecuencia, la biopsia renal y las observaciones histológicas son ayudas de gran utilidad para estimar el pronóstico y la selección de un tratamiento aún en pacientes ancianos.<sup>74, 94</sup>

Si relacionamos el número de casos de glomerulopatías diagnosticadas en ancianos con respecto a la población general del correspondiente

grupo etario, la glomerulopatía primaria en el anciano es una enfermedad de alta frecuencia <sup>95</sup>. La incidencia de nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) es de tres a cuatro veces mayor en pacientes de entre 20-60 años que en los ancianos, mientras que por el contrario la nefropatía membranosa es tres veces más frecuente en los ancianos que en los jóvenes.<sup>96</sup>

El síndrome nefrótico abarca el 50% de las indicaciones de biopsias en los pacientes ancianos, siendo sus causas más frecuentes: la nefropatía membranosa, la enfermedad de cambios mínimos y la amiloidosis <sup>74</sup>. La glomerulopatía membranosa en algunos pacientes está en relación con la ingesta de fármacos o la presencia de enfermedad oncológica (20%). Entre los tumores más frecuentemente vinculados a esta glomerulopatía se encuentran los adenocarcinomas de pulmón y colon, que por lo general son detectables al momento de la aparición de la glomerulopatía membranosa.<sup>78, 95</sup>

### **Discrasias de Células Plasmáticas y Amiloidosis**

El mieloma ha sido reconocido durante muchos años como causa de enfermedad renal senil: ya sea insuficiencia renal aguda o crónica. La recuperación de la insuficiencia renal aguda es frecuente en el mieloma, tal vez a raíz de que la deshidratación y desalinización juegan un rol en su aparición, lo mismo que la hipercalciuria secundaria a movilización de calcio desde el tejido óseo. Sin embargo, cuando ya la IRC se ha instalado el retorno a una función renal normal es raro. Otros tipos de nefropatías asociadas a enfermedades plasmocitarias son: la nefropatía por cadenas ligeras, fibrilar e inmunotactoide. En estas últimas

entidades se detectan paraproteínas séricas o cadenas ligeras en orina. Por último, en la amiloidosis primaria los pacientes cursan con síndrome nefrótico y frecuentemente desarrollan insuficiencia renal.<sup>64, 90</sup>

## **Fármacos y Riñón**



## FÁRMACOS Y RIÑÓN

El riñón del anciano es particularmente susceptible al efecto tóxico de los fármacos debido a las siguientes particularidades:

- su rica vascularización.
- la concentración de algunos fármacos en la médula hipertónica.
- la acumulación de fármacos a raíz de la caída en la filtración renal.
- la posibilidad de desarrollar vasculitis renal secundaria a reacciones de hipersensibilidad.
- La inhibición de las enzimas hepáticas que aumenta el riesgo de toxicidad por fármacos.

Hay evidencia de que la actividad metabólica de algunos fármacos a nivel renal es la causa de su nefrotoxicidad, mientras que las reacciones a otros fármacos están mediadas inmunológicamente.<sup>97</sup>

La alta frecuencia de la insuficiencia renal aguda inducida por fármacos, el empeoramiento de la nefropatía crónica y la toxicidad sistémica por parte de drogas de eliminación renal puede ser minimizada evitando usar fármacos potencialmente nefrotóxicos, realizando una monitorización estrecha de la concentración plasmática y evaluando la función renal antes de la utilización de algunos medicamentos.<sup>98</sup>

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden inducir una variedad de lesiones renales agudas y crónicas, siendo las nefritis agudas intersticiales las más habituales aunque el número de casos registrados es bajo. La mayoría de estos pacientes son ancianos y

desarrollan un síndrome nefrótico con insuficiencia renal aguda durante la toma prolongada de éstos medicamentos. La biopsia renal muestra lesiones agudas túbulo-intersticiales con cambios mínimos glomerulares. Los signos renales frecuentemente mejoran al abandonar el fármaco, con o sin el uso de terapia esteroidea, sin embargo, en algunos casos quedan secuelas. La nefritis intersticial resulta principalmente de la hipersensibilidad retardada a los AINEs, y el síndrome nefrótico resulta de los cambios en la permeabilidad glomerular mediados por prostaglandinas y otras hormonas. Pacientes que toman AINEs durante meses o años pueden desarrollar necrosis papilar, nefritis intersticial crónica, e incluso insuficiencia renal crónica.<sup>99</sup>

Durante el tratamiento con IECA la función renal debe ser controlada antes y durante una o dos semanas de iniciado el tratamiento desde el momento que el tratamiento con este tipo de fármacos puede producir cambios importantes en la hemodinámica y función renales <sup>100</sup>. Los IECA reducen la producción de angiotensina II, con una caída en la resistencia vascular renal. Los mecanismos de la insuficiencia renal aguda involucran dos factores mayores: la depleción de sodio y la reducción en la presión de perfusión. La insuficiencia renal aguda es usualmente asintomática, no oligúrica, asociada a hiperkalemia y, en casi todos los casos, completamente reversible después de suspender los IECA o añadir calcioantagonistas.

Los ancianos son más susceptibles a la ototoxicidad y nefrotoxicidad con aminoglucósidos, a la neuropatía por nitrofurantoína y a la hipoglucemia por clorpropamida <sup>101-103</sup>. La digoxina es principalmente excretada por los riñones y en consecuencia la misma dosis de digoxina genera niveles plasmáticos más altos y alcanza vida media más

prolongada en ancianos. Su cardiotoxicidad está incrementada por la hipokalemia, asociación muy frecuente por el uso concomitante de diuréticos y la conocida tendencia en los ancianos a la ingesta de dietas pobres en potasio.<sup>104</sup>

El ajuste farmacológico en el anciano puede realizarse reduciendo la dosis, conservando la frecuencia habitual o respetando la dosis habitual y espaciando las frecuencias de su suministro. Por supuesto, en el caso de que la eliminación del fármaco sea primordialmente renal, siempre después de haber calculado su filtrado glomerular.



Valor del Hematocrito, Urea y Género (HUGE) como screening de la IRC

Valor del Hematocrito, Urea y Género como cribado de IRC

## **LA FÓRMULA HUGE**



## INTRODUCCIÓN

Como hemos visto con anterioridad el envejecimiento renal ha sido bien estudiado desde el punto de vista anatómico, sin embargo, la fisiología del riñón del anciano sano todavía se encuentra en debate teniendo en cuenta que la línea que separa la enfermedad de la normalidad aún no se ha delimitado ni consensado por la comunidad científica.

Desde los comienzos del siglo XX los investigadores en anatomía <sup>105, 106</sup> describen el envejecimiento renal como un riñón más pequeño y de contorno “liso”, en propias palabras de Alberto Furno (1909) “un riñón famélico pero no corrupto... suficiente para la modesta vida de un hombre anciano” <sup>3, 107</sup>.

El proceso de envejecimiento se define como un proceso intrínseco, progresivo y universal condicionado por factores raciales, hereditarios, ambientales, higiénico dietéticos y sanitarios. Es multifactorial, multiforme y asincrónico, no sigue una ley única que lo explique, y su característica fundamental es el deterioro del rendimiento funcional, que se traduce en una lentitud e incluso incapacidad de adaptarse a situaciones de restricción o sobrecarga biológicas, físicas, psicológicas, ambientales y sociales.

Por extensión de la anterior definición y desde un punto de vista fisiológico, el proceso de envejecimiento consiste en la disminución de algunas de las habilidades individuales del sujeto anciano cuando se comparan con las del individuo joven sano, sin embargo éstas aún son suficientes para mantener el equilibrio interno de su organismo <sup>108</sup>.

La definición de enfermedad debe hacerse desde dos aproximaciones, la primera basada en la consideración de un “valor crítico” que marca estadísticamente una mayor probabilidad de que suceda algún evento que aumente la morbimortalidad del individuo, y la segunda basada en el valor de referencia asociado a parámetros de “buena salud”<sup>109</sup>.

En el caso de la enfermedad renal, si elegimos la cifra de filtrado glomerular de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como “valor crítico” para determinar que existe insuficiencia renal crónica, complicaciones asociadas a este síndrome tales como la anemia, la hiperfosfatemia, la acidosis o la hipercalcemia, podrían no acontecer <sup>110</sup>. En su lugar, se ha argumentado que filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> conllevan mayor morbilidad cardiovascular y un aumento de la mortalidad y de la aparición de enfermedad renal terminal <sup>111</sup>, sin embargo, es interesante reseñar que, actualmente, no se conoce de qué manera o en qué grado un filtrado glomerular menor de 60 ml/min *per se* (en ausencia de hipertensión, diabetes u otras patologías asociadas) constituye o no un factor de riesgo independiente para llegar a desarrollar una enfermedad renal terminal, y lo que es mucho más significativo, si es o no reversible y prevenible en personas mayores de 70 años.

Algunos artículos no apoyan, al menos tajantemente, un “valor crítico” de filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como factor de riesgo independiente para desarrollar en el futuro una insuficiencia renal crónica. En primer lugar, de acuerdo con lo publicado por Go et al. <sup>112</sup>, los factores independientes de mortalidad no aumentan con valores de eFG (filtrado glomerular estimado) entre 45 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> cuando la cronicidad se ha establecido a partir de múltiples mediciones

de creatinina sérica. En segundo lugar, se ha demostrado una disminución del riesgo de mortalidad en personas de más de 45 años con FG estimado en el rango de 50 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al establecerse la cronicidad en un periodo de 3 a 6 meses <sup>111, 113</sup>. En tercer lugar, en el estudio PREVEND , aproximadamente dos tercios de los pacientes en estadio 3 de enfermedad renal crónica no presentaban albuminuria y su riesgo de complicaciones cardiovasculares, según las tablas ajustadas por edad y sexo, eran similares a aquellas personas que no presentaban insuficiencia renal detectable <sup>114</sup>.

Por todo ello, uno de los desafíos más difícil y a la vez importante para los profesionales que lidian con las enfermedades renales, particularmente en personas mayores de 70 años, es el de definir los límites que caracterizan la enfermedad renal crónica, teniendo en cuenta que lo que se considera “función normal” puede evolucionar, cambiar a lo largo de la vida y no tiene por qué tener criterios fijos y constantes.

El filtrado glomerular en el momento de nacer oscila entre 16 y 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y alcanza su pico máximo de 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (rango 90-120) en mujeres y 130 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (rango 90-130) en varones alrededor de los 30 años de edad, disminuyendo aproximadamente a un ritmo constante de 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en la mayoría de las personas <sup>9</sup>. En personas de edades comprendidas entre 70 y 110 años el filtrado glomerular disminuye anualmente 1.05 ml/min/1,73m<sup>2</sup> <sup>115</sup>.

En este contexto, los conceptos de insuficiencia renal crónica y enfermedad renal terminal no se encuentran definidos de manera universal. De hecho, el concepto de enfermedad renal terminal en los

E.E.U.U. es un término administrativo que indica que un paciente se encuentra en tratamiento renal sustitutivo, ya sea en diálisis o trasplante renal. En consecuencia, el término de enfermedad renal terminal clasifica a los pacientes de acuerdo con el tratamiento que reciben y no con respecto a su capacidad funcional renal. Así, una persona con un filtrado glomerular de menos de  $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  estaría encuadrada en el estadio previo a precisar tratamiento renal sustitutivo, sin embargo no cumpliría los requisitos estadounidenses de enfermo renal terminal <sup>116</sup>.

En España los criterios de diagnósticos de IRC, independientemente de la edad, se han establecido a partir de un documento de consenso entre la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular <sup>117</sup>, basados en un filtrado glomerular estimado menor de  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  mantenido durante un periodo no inferior a tres meses, criterio que también ha sido adoptado en Gran Bretaña, donde los médicos de atención primaria deben llevar un registro de pacientes que presenten un FG estimado inferior a la citada cifra de  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  <sup>118</sup>. Sin embargo queremos destacar que el anterior criterio no se aplica a las personas mayores ya que, en este grupo etario, se ha definido arbitrariamente el fallo renal como filtrados glomerulares menores de  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  estimados según el nomograma de Cockcroft y Gault <sup>119</sup>.

Tradicionalmente, la insuficiencia renal crónica se ha identificado como el descenso del filtrado glomerular, considerado como el mejor marcador de función renal global, calculado mediante técnicas de aclaramiento de sustancias <sup>120</sup>. Los elementos que se han usado históricamente para medir el filtrado glomerular han ido evolucionando

con el tiempo desde las primeras décadas del siglo XX. Austin en 1921 comparó la habilidad de excreción renal de urea entre sujetos sanos y enfermos <sup>121</sup>. Ya en 1917 Addis había ideado la primera fórmula de “aclaramiento”, término que se usó por primera vez en 1929 para estudiar el manejo renal de la urea <sup>122</sup>. Se descubrió que los valores de urea en plasma encontrados en los pacientes con enfermedad renal eran superiores a los presentes en los individuos sanos, pero el aclaramiento de urea era considerado como un método poco fiable para valorar el filtrado glomerular debido al hecho de que el manejo tubular y la síntesis de urea variaba demasiado de unos individuos a otros.

El siguiente elemento que se empezó a usar para evaluar el filtrado glomerular fue la creatinina, sin embargo, está bien documentado que a pesar de ser un aceptable marcador de FG en perros no lo es tanto en humanos <sup>123</sup>.

La creatinina, de la que ya hemos hablando extensamente con anterioridad (ver sección métodos de cálculo de FG), es ampliamente criticada, entre otras razones, debido a que sus valores en plasma no sólo reflejan el resultado de la filtración glomerular de la misma sino también su manejo tubular, que puede llegar a ser responsable de hasta el 28% de la creatinina que se excreta en la orina <sup>12, 124</sup>. Además, el uso del aclaramiento de creatinina para medir el FG en personas mayores entraña, al menos, dos dificultades añadidas:

1. No refleja el manejo tubular de creatinina, el cual varía significativamente con la edad <sup>12, 39</sup>.

2. La poca fiabilidad que tiene la recogida de orina de 24 horas, especialmente en personas mayores que, en un porcentaje significativo, sufren de incontinencia urinaria o deterioro cognitivo.

Teniendo en cuenta que la medición directa del filtrado glomerular es dificultosa y muy cara se han desarrollado, como ya hemos visto con anterioridad, ecuaciones para estimar el filtrado glomerular basadas en los niveles de creatinina en sangre. La primera que se empezó a usar de una manera extendida y aceptada internacionalmente fue el nomograma de Cockcroft-Gault de 1976 y no solo para tomar decisiones puramente clínicas sino también para definir los criterios de inclusión y exclusión en protocolos de tratamiento (geriátricos, oncológicos, quirúrgicos) o en ensayos clínicos donde se contraindicaba la participación de aquellos sujetos con IRC definida como eFG menores de 60 ml/min.

En 1999, con el objetivo de ser más precisos a la hora de medir el filtrado glomerular, el grupo MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) publicó una nueva ecuación para estimar el filtrado glomerular basada en el aclaramiento de creatinina y la concentración de creatinina sérica teniendo en cuenta las características demográficas y clínicas en pacientes ya previamente diagnosticados de IRC <sup>27</sup>. En ese artículo se dice textualmente:

*“ Esta ecuación no ha sido probada en personas sin enfermedad renal, personas con diabetes tipo 1 y 2 en tratamiento con insulina, personas menores de 18 años, ancianos (mayores de 70 años), mujeres*

*embarazadas, pacientes con comorbilidad importante y transplantados...”*

En el año 2001 Lewis et al. recalculó la fórmula, añadiendo pacientes transplantados renales y afroamericanos con nefroesclerosis <sup>125</sup>. Sin embargo ninguna de las dos fórmulas <sup>126</sup> se aplicaron a los subgrupos anteriormente referidos en la cita textual (diabéticos, sanos, o personas mayores de 70 años). En consecuencia, dichas ecuaciones no tienen validez en la población general. A pesar de todos estos hallazgos, a pacientes con descenso moderado del filtrado glomerular entre 30 y 59 ml/min, se les sigue considerando en el umbral de la IRC. Si atendemos a ese criterio de diagnosticar IRC con filtrados glomerulares estimados menores de 60 ml/min eso significaría que aproximadamente el 17% de los mayores de 60 años serían insuficientes renales crónicos <sup>127</sup>. La ecuación MDRD se recalculó posteriormente en el año 2004 en una población de 580 individuos sanos y 320 enfermos renales mediante una prueba de aclaramiento de iothalamato diseñado específicamente para el programa de donantes de riñón de la clínica Mayo, de nuevo, los autores dijeron textualmente <sup>128</sup>:

*“la nueva ecuación no ha sido desarrollado en una muestra representativa de la población general...”*

Como la estimación del FG no parece ser todo lo fiable que cabría esperar como marcador de la función glomerular, los valores de creatinina en plasma se han postulado como un método mejor para evaluar y monitorizar la evolución hacia la enfermedad renal crónica. Algunos autores la consideran apropiada, sin embargo otros cuestionan su validez, particularmente en personas mayores <sup>129, 130</sup>. Algunos

artículos argumentan que la creatinina sérica es un deficiente marcador para valorar la función renal en los ancianos y sugieren que los valores de urea en plasma es mejor parámetro para medir el filtrado glomerular en este grupo etario, añadiendo además que sus niveles se correlacionan mejor que los de la creatinina con los aclaramientos de iohexol <sup>115</sup>.

En todo caso, cuando usemos las fórmulas o test basados en los valores de creatinina plasmática deberíamos tener en cuenta que dichos valores *per se* no son un marcador óptimo de la filtración glomerular. Como ya hemos visto, existen datos bien documentados que apuntan a que los valores de creatinina en sangre puede variar significativamente en múltiples escenarios tales como el estado metabólico de los pacientes, su masa muscular, estados de hiper o deshidratación, diversas medicaciones (por ej. cimetidina) y el manejo tubular (fenómenos de reabsorción y secreción tubular). Obviamente, todos estos factores podrían producir errores en aquellas fórmulas que utilizan la concentración de creatinina sérica para estimar el filtrado glomerular.

## **OBJETIVO**



## **OBJETIVO DEL TRABAJO**

- Encontrar un método de cribado (screening) para diferenciar la insuficiencia renal crónica de la disminución del filtrado glomerular que acompaña al proceso de envejecimiento fisiológico que además sea sencillo, económico, accesible y aplicable en todos aquellos lugares del mundo donde se tenga acceso a determinaciones básicas de laboratorio (bioquímica y hemograma).



## **MATERIAL Y MÉTODOS**



## **Diseño del Estudio**

### **Naturaleza y participantes**

Se trata de un estudio predictivo, transversal, no aleatorizado, multicéntrico y multinacional que ha contado con la colaboración multidisciplinaria de once nefrólogos, cuatro especialistas en medicina interna, tres cardiólogos, tres geriatras, dos bioquímicos clínicos, un especialista en medicina nuclear y tres médicos especialistas en medicina familiar y comunitaria de Argentina, Portugal y España.

### **Criterios de inclusión**

Personas de cualquier edad y género representativos de la comunidad, reclutados en las consultas de hospitalizados y/o ambulatorios con el diagnóstico de insuficiencia renal crónica (IRC) o no insuficientes renales (NIRC), basado en las decisiones de los médicos responsables tras llevar a cabo una evaluación integral de los pacientes que incluían los hallazgos clínicos, pruebas de imagen y los valores analíticos de laboratorio sin tener en cuenta los valores de filtrado glomerular estimados inferiores a  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  como criterio diagnóstico de IRC.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con insuficiencia hepática, cardíaca o pulmonar conocida, insuficiencia renal aguda, hemorragias activas, síndrome anémico distinto del asociado a IRC, desnutridos

(IMC < 16 Kg/m<sup>2</sup>), embarazadas, pacientes ingresados en UCI o en cuidados paliativos o del final de la vida.

### **Periodo de inclusión y Obtención de datos**

Se diseñó una base de datos con las variables demográficas y analíticas que consideramos oportunas para el objetivo del estudio: edad, género, peso, altura, perímetro abdominal, IMC (índice de masa corporal), hemoglobina, hematocrito, hierro, transferrina, IST (índice de saturación de transferrina), ferritina sérica, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina D<sub>3</sub>, ácido fólico, urea plasmática, creatinina sérica, diuresis de 24 horas, creatinina en orina, proteinuria detectable por urinoanálisis de rutina (> 300 mg/24 horas), ácido úrico, calcio, fósforo, PTH y Cistatina C.

En un primer paso se envió dicha base de datos en blanco a un grupo de nuestros médicos colaboradores, a los que se les pidió que rellenaran los datos con pacientes diagnosticados de IRC (marcados como "1") y No Insuficientes Renales Crónicos (NIRC, marcados como "0") en seguimiento en sus propias consultas ya fuesen hospitalizados o de carácter ambulatorio. El periodo de recogida de datos se estableció en tres meses, de octubre a diciembre de 2009, recibiendo información de 10 de nuestros colaboradores (3 nefrólogos, 3 internistas, 2 médicos de familia, 2 cardiólogos y 2 geriatras)

### **Evaluación de las variables predictivas**

Toda la información obtenida en el paso anterior fue unificada en una base de datos en la que contábamos con 487 individuos. Posteriormente se eliminó el dato del diagnóstico, y se envió a un

segundo grupo de nuestros colaboradores (6 nefrólogos, 1 internista, 1 cardiólogo, un médico de familia y un geriatra) pidiéndoles que a la vista de las variables de la base de datos, clasificasen a los sujetos en insuficientes o no insuficientes renales sin conocer, como hemos dicho previamente, el diagnóstico previo, y recordándoles que no debían usar cálculos de filtrado glomerular estimado menores de 60 ml/min. como criterio diagnóstico de IRC.

Nuestro “gold standard” para asegurar al máximo posible la fiabilidad al diagnosticar los sujetos como insuficientes renales crónicos (IRC) o no insuficientes renales (NIRC) se basó en la concordancia total en dichos diagnósticos entre el primer grupo de médicos que había remitido los datos de los pacientes y el segundo grupo de médicos que realizó el diagnóstico sin conocer el original previo, así como la coincidencia en el 100% de los casos entre todos y cada uno de los médicos del segundo grupo entre sí, resultando finalmente una base de datos con 376 sujetos válidos de los 487 iniciales, de los cuales se descartaron 47 por datos incompletos o insuficientes y 64 por discrepancias en el diagnóstico entre nuestros colaboradores. (En la figura 11 se encuentra el diagrama explicativo del método seguido en el estudio según las recomendaciones CONSORT)

## **Variables con poder discriminativo de IRC**

### **Cálculo de la fórmula HUGE**

Con el objetivo de hallar una fórmula predictiva para discriminar los sujetos con insuficiencia renal crónica se determinó cuales de las variables incluidas en las bases de datos carecían de poder discriminativo mediante el test t de Student para datos independientes,

excluyendo del estudio aquellas que obtuvieron un p-valor > 0,1 y, por tanto, no válidas para dicho objetivo (Tabla 10).

**Tabla 10. Poder discriminativo de las variables del estudio**

<i>Test t-Student para datos independientes [IC=90%]</i>	
<b>p valor &lt; 0.1 (variables incluidas)</b>	<b>p valor &gt; 0.1 (excluídas)</b>
Ácido úrico, Vit. B12, Calcio, Cistatina C Creatinina sérica, Creatinina urinaria Diuresis, Edad, Peso, Hierro, Hemoglobina Hematocrito, IMC (Índice de masa corporal) Transferrina, IST (Índice de saturación de transferrina), Vit D3, Fósforo, pH (venoso) CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> , PTH, Urea sérica	Ferritina Acido fólico Perímetro abdominal Altura

Posteriormente, a las variables que si habían demostrado capacidad para discriminar pacientes insuficientes renales crónicos se les aplicó un modelo de regresión logística binaria <sup>131, 132</sup> para variables cualitativas independientes resultando la siguiente fórmula:

$$P(IRC) = \frac{1}{1 + e^{-L}}$$

Donde **L** representa la función lineal de las variables explicativas.

**Validación de la fórmula HUGE**

La unidad de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Salamanca nos facilitó los datos de 111 pacientes a los que se les había realizado

un renograma isotópico con DTPA (Ácido Dietilen Triamino Penta Acético,) una sustancia que dadas sus características y carecer de manejo tubular (no sufre secreción ni reabsorción tubular) nos permite obtener el filtrado glomerular en base a su aclaramiento renal <sup>133</sup>.

Las historias clínicas y los diagnósticos de esos 111 pacientes fueron cuidadosamente revisados por un nefrólogo y un médico de familia para confirmar realmente que los diagnósticos de insuficiencia renal crónica eran acordes a la realidad y se ajustaban a los parámetros clínicos y analíticos compatibles para más tarde aplicarles la fórmula HUGE y poder comparar así los resultados obtenidos.

### **Base de datos global con diagnóstico confirmado de IRC**

Esta base de datos definitiva se obtuvo de la suma de la base de datos original resultante de los consensos en los diagnósticos y la exclusión de los sujetos con información incompleta o deficiente (N=376) más la segunda base de datos facilitada por la unidad de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Salamanca con los 111 pacientes con FG calculado por aclaramiento de DTPA, obteniendo finalmente una base de datos unificada de 487 individuos con diagnósticos fiables de IRC o NIRC que serviría como base para los cálculos de re-confirmación de la fiabilidad de nuestra fórmula HUGE y poder así compararlos con los diagnósticos de IRC basados en filtrados glomerulares estimados menores de  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  obtenidos con las fórmulas MDRD y CKD-EPI, mediante tablas de contingencia.

## **Validación adicional de la fórmula HUGE**

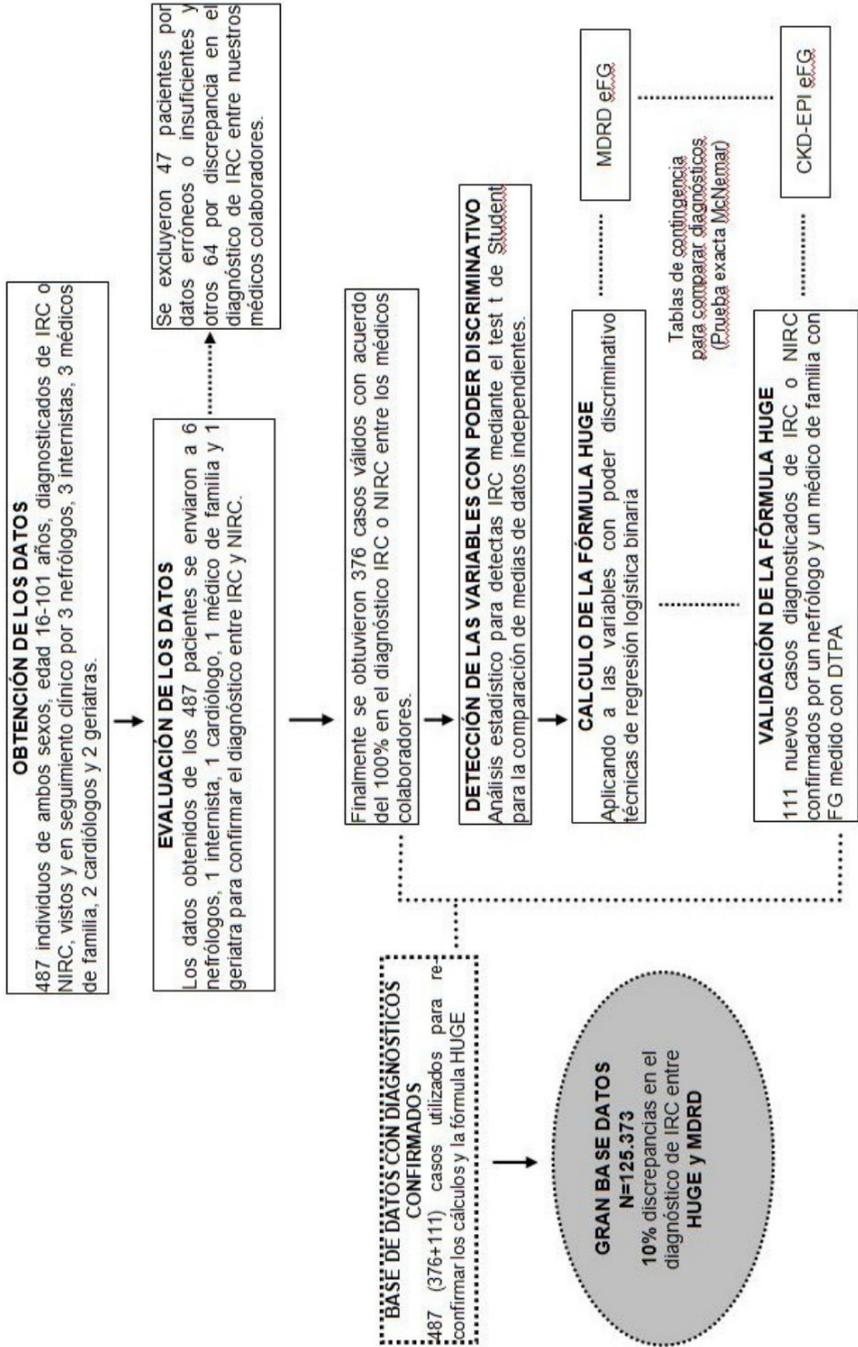
Con el fin de averiguar si las diferencias entre el diagnóstico de IRC y NIRC obtenidos con la fórmula HUGE y la MDRD en la anterior base de datos definitiva de 487 individuos eran estadísticamente significativas, aplicamos ambas fórmulas a una gran base de datos de 125.373 pacientes cedidas por los centros colaboradores del estudio: el Hospital Universitario de Salamanca, el Hospital Universitario Infanta Cristina de Badajoz y el Hospital Comarcal de Don Benito (Extremadura).

### **Estudio estadístico**

Mediante la prueba t de Student para datos independientes se excluyeron aquellas variables con p-valor  $>0,10$  por carecer de poder predictivo. Con las variables restantes se aplicó un modelo de regresión logística binaria para datos cualitativos independientes<sup>131, 132</sup>. Los límites inferiores del intervalo de confianza para los porcentajes de casos bien clasificados se calcularon en base a la fórmula exacta que correlaciona la distribución binomial con la F de Snedecor<sup>134, 135</sup>. La prueba exacta de McNemar se aplicó a las tablas de contingencia para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los diagnósticos de IRC y NIRC derivados de la aplicación de la fórmula HUGE y los diagnósticos reales confirmados en los pacientes de la base de datos (diagnósticos clínico-analíticos).

Para los cálculos estadísticos se usó el programa SPSS, versión 16.0.1 (Noviembre 2008, Copyright © SPSS Inc. 1989-2009. Chicago. Illinois)

Figura 11: Diagrama explicativo de los pasos del estudio para obtener la fórmula HUGE (de acuerdo con las recomendaciones CONSORT)





## **RESULTADOS**



## Resultados

Los resultados se basan en el tratamiento estadístico sobre los datos de las variables de los 487 individuos de la base de datos global, 206 mujeres y 281 varones de edades comprendidas entre los 16 y los 101 años, diagnosticados de IRC o NIRC. Los datos descriptivos de las variables de ambos grupos están expuestos en la tabla 11.

Tabla 11: Estadísticos descriptivos de las variables del estudio en ambos grupos (IRC y NIRC)

Variables	IRC N	IRC Media	IRC D.E.	NIRC N	NIRC Media	NIRC D.E.	t-Student
Edad (años)	182	72,40	12,04	304	55,90	16,26	p<0,05 *
Peso (Kgs)	98	68,86	17,95	261	84,39	21,46	p<0,05 *
Altura (cms)	97	163,15	8,71	261	163,47	10,27	p=0,785
Hb (g/dL)	169	12,30	2,82	207	14,54	2,92	p<0,05 *
Hto (%)	180	36,39	5,63	305	43,30	4,72	p<0,05 *
Fe( mg/dL)	85	66,13	31,03	131	85,87	31,90	p<0,05 *
Folico (ng/ml)	45	10,40	3,87	124	9,509	3,38	p=0,147
B12 vit. (pg/ml)	44	412,07	246,07	123	497,23	273,55	p=0,071
Urea (mg/Dl)	179	109,52	60,27	304	40,56	13,12	p<0,05 *
Creat sérica(mg/dL)	182	2,69	1,96	305	0,89	0,19	p<0,05 *
Creat urinaria (mg/dL)	141	58,00	44,12	181	84,09	61,94	p<0,05 *
Calcio (mg/dL)	150	9,23	0,82	156	9,45	0,48	p<0,05 *
Fósforo (mg/dL)	148	4,18	2,77	155	3,48	0,56	p<0,05 *
Ácido úrico (mg/dL)	157	7,24	2,15	205	5,57	1,47	p<0,05 *
PTH (pg/ml)	101	125,36	135,87	144	47,32	18,16	p<0,05 *
Vit. D3 (ng/mL)	47	26,68	20,35	114	33,07	13,04	p<0,05 *
Albumina (g/dL)	77	3,84	0,73	155	4,50	0,37	p<0,05 *
Cistatina C	50	1,65	0,55	154	0,84	0,19	p<0,05 *
pH venoso	65	7,31	0,08	42	7,38	0,05	p<0,05 *
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	113	22,83	4,60	68	25,05	3,39	p<0,05 *

p<0,05 significa que existen diferencias significativas en dichas variables entre ambos grupos.  
(Prueba t de Student para la comparación de medias de datos independientes IC=95%)

La distribución según género y presencia de enfermedad o no se encuentran a continuación en las figuras 12 y 13.

Figura 12: Distribución de la muestra de los pacientes según género

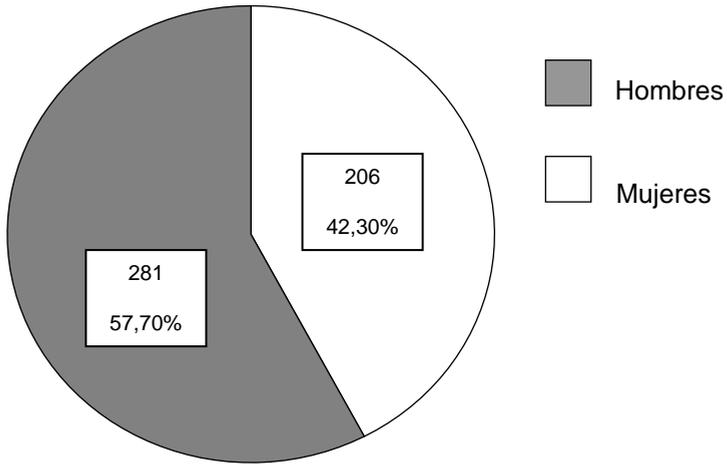
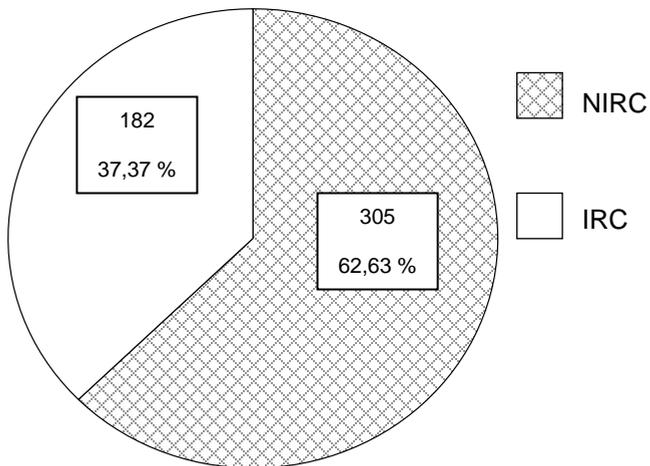


Figura 13: Distribución de la muestra según presencia o no de IRC



Después de descartar las variables sin capacidad para discriminar la condición de insuficiencia renal crónica, tras aplicar en las variables restantes un modelo de regresión logística binaria (tal y como se ha explicado en la sección Material y Métodos), obtuvimos la siguiente fórmula:

$$P(\text{IRC}) = \frac{1}{1 + e^{-L}}$$

Donde **L** representa la función lineal de las variables explicativas.

De todas las posibles combinaciones, aquellas con mayor capacidad de discriminar la condición de insuficiencia renal crónica fueron las tres siguientes:

1.- [L] = Hematocrito – Urea – PTH

$$L = -1.275887 - (0.309230 \times \text{Ht}) + (0.143603 \times \text{Urea}) + (0.078429 \times \text{PTH})$$

2.- [L] = Hematocrito – Urea – Acido úrico:

$$L = 2.141561 - (0.320409 \times \text{Ht}) + (0.120578 \times \text{Urea}) + (0.0550752 \times \text{Ácido Úrico})$$

3.- [L] = Hematocrito – Urea – Género (HUGE formula):

$$L = 2.505458 - (0.264418 \times \text{Hematocrito}) + (0.118100 \times \text{Urea}) [+ 1.383960 \text{ si Varón}]$$

Las dos primeras fórmulas tuvieron que ser descartadas. El motivo de rechazar la primera, basada en el hematocrito, la urea plasmática y la PTH, fue debido a que, como podremos recordar, el objetivo principal del estudio era obtener una fórmula o algoritmo de screening de IRC que fuese sencillo, económico y aplicable en cualquier lugar del mundo, sin embargo, determinar la PTH (parathormona) no está al alcance en muchas instalaciones, especialmente fuera de los países desarrollados.

El motivo de rechazar la segunda fórmula fue que consideramos el ácido úrico un parámetro analítico “volátil”, es decir, que puede variar fácilmente por muchos factores tales como la dieta, la ingesta de alcohol, ayuno, el stress, dietas ricas en purinas, y por tanto con poca fiabilidad.

Finalmente encontramos que la asociación entre Hematocrito – Urea y GÉnero (HUGE) mostró ser la de mayor capacidad para discriminar la presencia de insuficiencia renal crónica y además sus variables son fácilmente obtenibles por determinaciones sistemáticas de sangre accesibles en la mayor parte del globo.

**HUGE= 2.505458 – (0.264418 x Hematocrito) + (0.118100 x Urea) [+ 1.383960 SI VARÓN]**

***Donde si el resultado es menor (<) que “0” el individuo no es insuficiente renal (NIRC), mientras que si el resultado es mayor (>) que “0” el sujeto tiene alta probabilidad de padecer insuficiencia renal crónica (IRC)***

La capacidad de predictiva de enfermedad de la fórmula HUGE, la MDRD y la CKD-EPI en la base de datos global de los 487 sujetos comparada con el diagnóstico de certeza de IRC o NIRC se encuentra reflejada en la Tabla 12.

Tabla 12: Comparación entre predicción de IRC y diagnóstico de certeza entre las tres fórmulas en la muestra total.

Tabla 12 N= 487		IRC predicha HUGE		IRC predicha MDRD		IRC predicha CKD-EPI	
		NIRC	IRC	NIRC	IRC	NIRC	IRC
IRC OBSERVADA	NIRC	292	12	283	21	281	23
	IRC	19	158	3	179	2	180
X <sup>2</sup> DE Pearson		p<0.001		p<0.001		p<0.001	
McNemar		p=0,281		p<0,001		p<0.001	
Phi		0.861		0.899		0.896	

Al comparar los diagnósticos predichos con la fórmula HUGE con los diagnósticos reales observados en la muestra total, nuestra fórmula mostró una sensibilidad del 89,27%, especificidad del 96,05%, valor predictivo positivo (VPP) del 92,94% y valor predictivo negativo (VPN) de 93,89%.

En la población de la muestra menor de 70 años (Tabla 13) se analizaron las diferencias entre los diagnósticos observados y los esperados con las tres fórmulas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al aplicar la prueba exacta de McNemar en las tablas de contingencia para HUGE, MDRD y CKD-EPI.

En este grupo etario (< 70 años) la fórmula HUGE mostró una sensibilidad del 80,77%, especificidad del 96,96%, VPP del 85,71% y VPN de 95,71%.

Tabla 13: Comparación entre predicción de IRC y diagnóstico de certeza entre las tres fórmulas en los sujetos menores de 70 años.

Tabla 13 (< 70 AÑOS) N= 285		IRC predicha HUGE		IRC predicha MDRD		IRC predicha CKD-EPI	
		NIRC	IRC	NIRC	IRC	NIRC	IRC
IRC OBSERVADA	NIRC	223	7	223	8	226	5
	IRC	10	42	2	52	2	52
X <sup>2</sup> DE Pearson		p<0.001		p<0.001		p<0.001	
McNemar		p=0,629		p=0,109		p=0,453	
Phi		0.796		0.892		0.922	

En la tabla 14, que representa la comparación entre diagnóstico predicho y realmente observado en la población de más de 70 años, se puede ver que la fórmula MDRD presenta diferencias estadísticamente significativas con el diagnóstico real observado de IRC según la prueba exacta de McNemar (p=0,002) clasificando erróneamente 13 sujetos como IRC en vez de NIRC. En el caso del fórmula CKD-EPI este error de discriminación ocurre en 18 de los 201 sujetos (9%) con un p-valor =0,00 en la prueba exacta de McNemar, mientras que la fórmula HUGE erró en el diagnóstico de IRC en 5 individuos, no mostrando diferencias estadísticamente significativas con el diagnóstico real observado de insuficiencia renal crónica de nuestra base de datos global con un p-valor de 0,424 en la prueba de McNemar.

Tabla 14: Comparación entre predicción de IRC y diagnóstico de certeza entre las tres fórmulas en los sujetos mayores de 70 años.

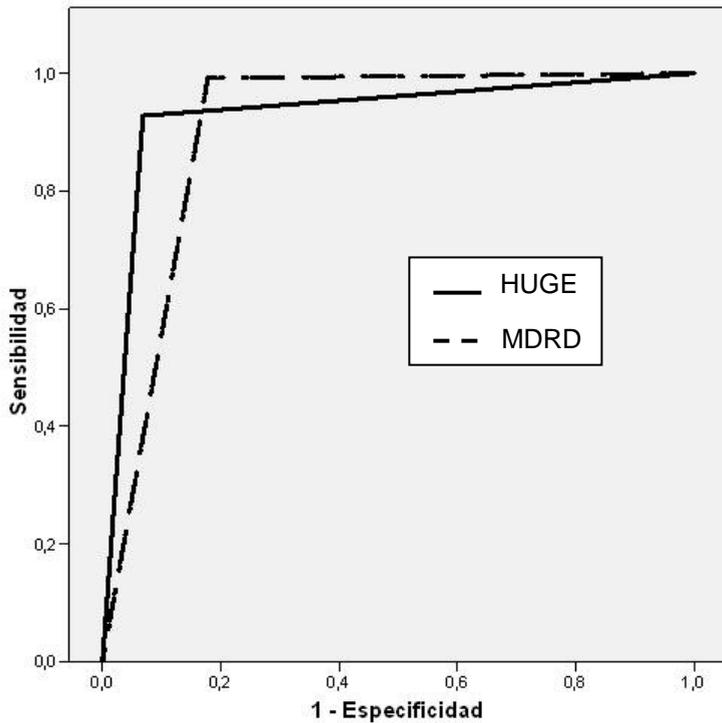
<b>Tabla 14 (&gt; 70 AÑOS)</b> N= 201		IRC predicha HUGE		IRC predicha MDRD		IRC predicha CKD-EPI	
		NIRC	IRC	NIRC	IRC	NIRC	IRC
IRC OBSERVADA	NIRC	68	5	60	13	55	18
	IRC	9	116	1	127	0	128
X <sup>2</sup> DE Pearson		p<0.001		p<0.001		p<0.001	
McNemar		p=0,424		p=0,002		p=0,00	
Phi		0.851		0.852		0.813	

La tabla 15 muestra los datos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las tres fórmulas HUGE, MDRD y CKD-EPI en los sujetos mayores de 70 años de nuestra base de datos con diagnósticos reales confirmados.

Tabla 15: Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de HUGE, MDRD y CKD-EPI en mayores de 70 años.

<b>Mayores 70 años</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>HUGE</b>	<b>92.8</b>	<b>93.15</b>	<b>95.87</b>	<b>88.31</b>
<b>MDRD</b>	99.22	82.19	90.71	98.36
<b>CKD-EPI</b>	100	75.34	87.67	100

En la Figura 14 se encuentra representada la curva ROC de Sensibilidad y Especificidad de las fórmulas HUGÉ y MDRD en las personas de 70 o más años, así como el “Area bajo la curva” (AUC: Area Under Curve).



Variables resultado DeL contraste	AUC	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
<b>IR_HUGE</b>	<b>,930</b>	,022	,000	,887	,972
<b>IR_MDRD</b>	,907	,027	,000	,853	,960

Figura 14: Representación de la curva ROC para la IRC HUGÉ Vs. MDRD en personas de 70 o más años.

La mayor exactitud diagnóstica de una prueba se traduce en un desplazamiento "hacia arriba y a la izquierda" de la curva ROC. Esto sugiere que el área bajo la curva ROC (AUC) se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de AUC de 1, o lo que es lo mismo, una prueba con dicho valor "1" tendría 100% de sensibilidad y especificidad.

En las tablas de contingencia a continuación se muestran las comparaciones existentes entre la fórmula HUGE y MDRD en la muestra total (tabla 16), menores de 70 años (tabla 17) y mayores de 70 años (tabla 18) entre los diagnósticos de IRC y NIRC en la base de datos de 125.373 recibida de los laboratorios clínicos de nuestros centros colaboradores en Extremadura: el Hospital Infanta Cristina de Badajoz y el Hospital Comarcal de Don Benito.

Tabla 16: Tabla de contingencia IRC Vs. NIRC de las fórmulas HUGE y MDRD en toda la muestra

Población total		MDRD		Total
		NIRC	IRC	
HUGE	NIRC	90430	7263	97693
	IRC	5825	21808	27633
Total		96255	29071	125326

Tabla 17: Tabla de contingencia IRC Vs. NIRC de las fórmulas HUGE y MDRD en menores de 70

< 70 años		MDRD		Total
		NIRC	IRC	
<b>HUGE</b>	NIRC	72305	2349	74654
	IRC	2936	7367	10303
Total		75241	9716	84957

Tabla 18: Tabla de contingencia IRC Vs. NIRC de las fórmulas HUGE y MDRD en mayores de 70

> 70 años		MDRD		Total
		NIRC	IRC	
<b>HUGE</b>	NIRC	18125	<b>4914</b>	23039
	IRC	<b>2889</b>	14441	<b>17330</b>
Total		21014	<b>19355</b>	40369

(En **negrita resaltadas** las discrepancias del diagnóstico entre ambas fórmulas que será comentado y discutido más adelante)

## **Discusión de los Resultados**



## Interpretación y Discusión de los Resultados

El principal hallazgo de nuestro estudio es haber obtenido una nueva herramienta de cribado o screening poblacional capaz de discriminar personas con IRC de aquellas que no lo son (NIRC) con alta fiabilidad, desarrollada en una muestra de individuos de la comunidad, a partir de una sencilla fórmula basada en los valores analíticos de urea sérica, hematocrito (con un factor de corrección según género) y que además demuestra ser especialmente apropiada en la población mayor de 70 años.

Como hemos tratado ampliamente durante secciones anteriores de este trabajo, el uso de la creatinina sérica como parámetro fundamental para el cálculo del filtrado glomerular cuenta con el inconveniente de que sus valores dependen de muchos más factores que únicamente la filtración en el glomérulo <sup>11, 12, 39, 124</sup>. Así, cuando el filtrado glomerular alcanza el “valor crítico” inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, valores elevados de creatinina en sangre podrían ser considerados como indicador de estado físico (aumento masa muscular) o como marcador de enfermedad (disminución del FG).

En nuestro trabajo, la urea sérica muestra mejor habilidad para discriminar la presencia de insuficiencia renal, especialmente en mayores de 70 años. Estudios previos han demostrado que la urea sérica se correlaciona mejor que la creatinina sérica con los filtrados glomerulares calculados como aclaramiento de iohexol <sup>115</sup>.

Recordando los cálculos para estimar el filtrado glomerular a partir de los niveles de creatinina en sangre, se ha señalado, textualmente:

“En resumen, se pueden dar estimaciones de filtrado glomerular poco fiables en una ecuación basada en creatinina sérica aplicadas sistemáticamente sobre muestras que difieren de la población general. Esto limita la generalización de la fórmula MDRD abreviada o la de Cockcroft Gault, ambas desarrolladas en muestras de insuficientes renales crónicos. La fórmula cuadrática de FG es un avance, pero todavía es necesaria una ecuación desarrollado a partir de una muestra de la población general” <sup>128, 132</sup>.

Con respecto a las propiedades de las tres fórmulas comparadas, HUGÉ, MDRD y CKD-EPI, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la muestra total de nuestro estudio entre los diagnósticos de IRC predichos y los confirmados como insuficientes renales en nuestra base de datos al usar la fórmula HUGÉ (Mc Nemar  $p=0,281$ ), mientras que las fórmulas MDRD y CKD-EPI si mostraron diferencias estadísticamente significativas entre IRC predicha e IRC real observada (McNemar  $p<0,001$ ) (Ver Tabla 12).

Cuando se aplican las fórmulas a la muestra de pacientes menores de 70 años no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los diagnósticos de IRC predichos y observados (reales) (ver Tabla 13). Sin embargo, cuando se comparan los diagnósticos de IRC predichos frente a los observados de HUGÉ, MDRD y CKD-EPI en la muestra de mayores de 70 años, si aparecen diferencias estadísticamente significativas en el caso de MDRD y CKD-EPI ( $p=0,002$ ;  $p=0,00$ ) (Ver Tabla 14).

Después de todos los datos anteriores, es el momento de hacer hincapié en cierto aspecto importante. Las fórmulas MDRD y CKD-EPI

muestran diferencias en la predicción de IRC con respecto a los diagnósticos de IRC confirmados observados en un 6,96% (MDRD) y un 8,95% (CDK-EPI) en los individuos mayores de 70 años (Ver Tabla 14). En la gran base de datos de 125.373 sujetos, enviada por nuestros centros colaboradores, las diferencias entre los diagnósticos de IRC predichos por HUGE frente a MDRD en la población mayor de 70 años se elevan hasta la cifra del 10,46% (Ver Tabla 18). Teniendo en cuenta este porcentaje y los datos demográficos de España y el Reino Unido, estimamos que en nuestro país, que cuenta con una población de aproximadamente de 45.000.000 de habitantes, 20% de los cuales son mayores de 70 años (según INE 2010), potencialmente se podrían producir 1.700.000 diagnósticos erróneos de IRC basados en eFG menores de 60 ml/min. En Gran Bretaña la cifra podría rondar los 2.600.000, donde, como hemos dicho además, a los médicos de familia se le obliga a llevar un registro de pacientes con eFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Precisamente la similitud en el porcentaje de sobrediagnóstico de IRC en los sujetos incluidos en nuestra base de datos y la observada en bases de datos mucho mayores, como por ejemplo la empleada para la validación con más de 125.000 sujetos, se puede interpretar como un buen indicador de la fiabilidad de nuestra fórmula HUGE.

En un ejercicio de intentar explicar las causas que podrían explicar las diferencias observadas entre la fórmula HUGE y la MDRD, creemos que existen, al menos, dos posibles fuentes de error:

La primera es, tal y como está expresamente reflejado en el trabajo original de la fórmula MDRD <sup>27</sup> no fue validada en muchos subgrupos poblacionales:

*“Esta ecuación de predicción no fue testada en personas sin enfermedad renal..., personas menores de 18 años, ancianos (mayores de 70 años)...”*

En el caso de nuestra fórmula HUGO la muestra de pacientes es representativa de la comunidad, con sujetos reclutados hospitalizados, consultas externas de atención especializada y de atención primaria, y de amplio rango de edad (16-101 años).

La segunda causa sería la tendencia generalizada de confundir test de screening con pruebas o parámetros diagnósticos.

Para conocer la fiabilidad de una prueba de screening se deben calcular su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, pero, la pregunta que siempre nos viene a la mente es:

### **¿Qué prueba de screening es la mejor?**

Obviamente la respuesta es clara, aquel test de screening que tenga una sensibilidad y especificidad del 100%. Lamentablemente, aunque en ciencia no hay nada imposible, es francamente difícil e improbable que ninguna prueba de cribado obtenga tal fiabilidad por lo que los expertos en epidemiología <sup>136-139</sup> han llegado a la conclusión de que debería primar la sensibilidad cuando la patología que nos interesa detectar es de curso rápido, grave y de consecuencia fatales para la

persona, mientras que debería primar la especificidad cuando la patología a detectar es de curso más crónico, de consecuencias inmediatas no tan fatales y que suele precisar más pruebas diagnósticas para su confirmación.

De este modo, usar el filtrado glomerular estimado (eFG) menor de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> como método de screening podrían ser “un arma de doble filo, en ocasiones manejada con torpeza por los bien intencionados”<sup>140</sup>. Así, la sensibilidad para la detección de insuficiencia renal crónica en etapa temprana se ha mejorado a expensas de la especificidad (probabilidad de que un individuo sano obtenga una prueba negativa), motivo por el cual algunos individuos sanos son erróneamente clasificados como insuficientes basados en el filtrado glomerular estimado (eFG).

En nuestro estudio, en la población mayor de 70 años, la especificidad fue del 82% para el MDRD y del 75% para CKD-EPI, mientras que para nuestra fórmula HUGE fue del 93,15% (Ver Tabla 15).

A la luz de las anteriores consideraciones debemos decir que las estimaciones de filtrado glomerular de la fórmula MDRD son, sin ninguna duda, válidas para el estadiaje y el seguimiento de la progresión en pacientes ya diagnosticados de insuficiencia renal crónica. Sin embargo, el uso del eFG para el screening en pacientes sin diagnóstico conocido de IRC no solo es controvertido sino quizá desaconsejado<sup>129</sup>.

Establecer un diagnóstico incorrecto de IRC mediante estimaciones del filtrado glomerular menores de 60 ml/min obtenidos de análisis

rutinarios de laboratorio podría tener, al menos, tres efectos adversos a tener en cuenta:

1. El diagnóstico equivocado de IRC puede crear una lógica angustia y preocupación en el paciente.
2. La derivación innecesaria a consulta especializada de nefrología lo que, además de las molestias para el paciente, genera un mayor gasto sanitario en tiempo, personal y recursos.
3. Finalmente y muy importante, el error diagnóstico como insuficiente renal de un paciente que no lo es, podría producir, como de hecho así sucede en muchos casos, que éste no recibiese un tratamiento adecuado para alguna enfermedad (por ejemplo, hematológica, oncológica u otras) o, particularmente en personas ancianas, no ser incluidos en ciertos ensayos clínicos debido a la tendencia que existe a asimilar FG estimado  $< 60$  ml/min con IRC, con el consiguiente perjuicio que ello supone.

## **Conclusiones**



## Conclusiones

En el campo de la epidemiología, la prevención secundaria se basa en los cribados poblacionales y para aplicar estos han de darse unas condiciones predeterminadas definidas en 1975 por Frame y Carlson para justificar el screening de una patología<sup>136-139</sup>:

1. Que la enfermedad represente un problema de salud importante en la población con un marcado efecto en la calidad y duración del tiempo de vida.
2. Que la enfermedad tenga una etapa inicial asintomática más o menos prolongada y se conozca su historia natural.
3. Que se disponga de un tratamiento eficaz y aceptado por la población en caso de encontrar la enfermedad en estado inicial.
4. Que se disponga de una prueba de cribado rápida, segura, fácil de realizar, con alta sensibilidad, especificidad, alto valor predictivo positivo, y bien aceptada por médicos y pacientes.
5. Que la prueba de cribado tenga una buena relación coste-efectividad.
6. Que la detección precoz de la enfermedad y su tratamiento en el periodo asintomático disminuya la morbilidad y mortalidad global o cada una de ellas por separado.

El diagnóstico de IRC basado en filtrado glomerular estimado (eFG) menor de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> es arbitrario e insuficiente y especialmente inadecuado en la población anciana (mayores de 70 años)

Nuestra fórmula:

$$\text{HUGE} = 2.505458 - (0.264418 \times \text{Hematocrito}) + (0.118100 \times \text{Urea}) [+ 1.383960 \text{ SI VARÓN}]$$

***Donde si el resultado es menor (<) que "0" el individuo no es insuficiente renal (NIRC), mientras que si el resultado es mayor (>) que "0" el sujeto tiene alta probabilidad de padecer insuficiencia renal crónica (IRC)***

Cumple con los requisitos recomendados para las pruebas de screening. La muestra obtenida para el estudio proviene de una población general procedente de consultas ambulatorias de medicina familiar y comunitaria, nefrología, geriatría, cardiología y medicina interna así como pacientes hospitalizados, insuficientes y no insuficientes renales, de edades comprendidas entre los 16 y los 101 años de edad.

Ofrece un método de cribado rápido, seguro, económico y fácil de realizar en cualquier parte del mundo, con alta sensibilidad (92,8%), especificidad (93,15%), y alto valor predictivo positivo (95,87%) basado en hematocrito, urea sérica y género que permite diferenciar el diagnóstico de IRC del inferido por filtrados glomerulares estimados menores de 60 mil/min., especialmente en la población anciana (mayor de 70 años), superando las desventajas derivadas del uso de la creatinina sérica para calcular el filtrado glomerular.

Permitiría prevenir el error de diagnosticar como insuficiente renal a un individuo que no lo es evitando, como lamentablemente sucede en

algunos casos, que éste no recibiese un tratamiento adecuado para alguna enfermedad (por ejemplo, hematológica, oncológica u otras) o, particularmente en personas ancianas, no ser incluidos en ciertos ensayos clínicos debido a la tendencia que existe a asimilar FG estimado  $< 60$  ml/min con IRC, con el consiguiente perjuicio que ello supone.

Como la fórmula HUGE no es una herramienta de diagnóstico sino de cribado poblacional, las personas clasificadas por nuestra fórmula como IRC deberían ser valorados por sus médicos responsables, habitualmente sus médicos de familia ya que son ellos los que ven a los pacientes en primera instancia (70% de todas las patologías), para confirmar o descartar la enfermedad y, si clínica, analíticamente y mediante otras pruebas complementarias, se confirmase la condición de insuficiencia renal crónica, remitirlo a consulta especializada de nefrología para valoración y seguimiento.



## **Limitaciones del Estudio**



## **Limitaciones de estudio**

De los 487 sujetos iniciales de la muestra del estudio se perdieron 47 por datos insuficientes o erróneos y otros 64 por discrepancias entre los médicos evaluadores en el diagnóstico de IRC o NIRC.

Nuestra fórmula, debido a los criterios de exclusión referidos en la sección “Material y Métodos”, no está validada en:

- Pacientes con insuficiencia hepática, cardíaca o pulmonar conocida.
- Insuficiencia renal aguda
- Hemorragias activas
- Síndrome anémico distinto del asociado a IRC
- Pacientes desnutridos ( $IMC < 16 \text{ Kg/m}^2$ )
- Embarazadas
- Pacientes ingresados en UCI
- Pacientes en cuidados paliativos o del final de la vida.



## **Hallazgos Complementarios**



### **Obtención de una fórmula para estimar el filtrado glomerular (eFG) a partir de los datos del estudio HUGE.**

Como ya hemos mencionado con anterioridad, es un error realizar un diagnóstico del síndrome clínico de insuficiencia renal crónica a partir de cifras de filtrado glomerular menores de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, especialmente en personas ancianas, sin tener en cuenta los cambios producidos por el proceso de envejecimiento fisiológico. Sin embargo, también es indudable, que conocer el nivel de funcionamiento del riñón del individuo es imprescindible, particularmente cuando vamos a utilizar algún tipo de sustancia o fármaco que deba ser eliminado por esta vía y, por tanto, ajustado en dosis según su filtrado glomerular.

A partir de los datos de los 111 sujetos (rango edad 16-79 años, 45,9% mujeres; 64,1% varones) insuficientes y no insuficientes renales de la base de datos HUGE, cedidos por nuestros colaboradores del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Salamanca, a los que se les había realizado un renograma isotópico y medido su filtrado glomerular con DTPA (ver sección Material y Métodos), realizamos un estudio estadístico aplicando sobre las variables y sus logaritmos un modelo de regresión múltiple por etapas, detectando qué variables eran estadísticamente las más indicadas para hallar una fórmula para estimar el filtrado glomerular que tuviese una buena correlación con los filtrados glomerulares medidos con el DTPA. Así resultó una ecuación basada en los valores de creatinina en sangre (creat\_s mg/dL), urea plasmática (urea\_s mg/dL), edad (años) y peso (Kgs):

$$eFG\ HUGE\ (ml/min) = \frac{480.7902}{creat\_s^{0.513288} \times 1.008072^{edad} \times 1.00369^{urea\_s} \times peso^{0.298963}}$$

Con un coeficiente de correlación R=0.765 (p<0.001)

Más tarde, para comprobar su validez, recibimos de otro de nuestros colaboradores los datos de 139 personas con filtrado glomerular medido con DTPA, de edades comprendidas entre los 16 y 85 años, 53,2% varones y 46,8 mujeres, a los que se les calculó el filtrado glomerular según aclaramiento de orina de 24 horas, Cockcrof-Gault, MDRD Y nuestra fórmula (eFG HUGE) (ver Tabla 19).

Tabla 19: Estadísticos descriptivos de los 139 sujetos con FG medido con DTPA

Variables	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD (años)	139	16	85	53,13	18,620
PESO (Kg)	136	48,00	135,00	78,1728	14,61701
TALLA (cm)	136	145,00	194,00	164,7279	10,68226
UREA_S (mg/dL)	111	15	119	39,99	17,351
CREAT_S (mg/dL)	139	,50	8,60	1,1800	,94711
HTO (%)	111	14,90	56,60	42,1036	4,75042
FG DTPA (ml/min)	139	12,00	242,00	82,7194	36,28100
CICr24h (ml/min)	27	9,13	149,82	56,8381	38,63239
Cockcroft-Gault (ml/min)	135	,00	241,34	92,3242	40,58274
MDRD (ml/min)	139	3,15	183,50	82,7471	35,48774
eFG HUGE (ml/min)	136	30,83	152,41	79,5087	22,58987

CICr24h (aclaramiento de orina de 24 horas); Urea\_s (urea sérica); Creat\_s (creatinina sérica); FG (filtrado glomerular); eFG (filtrado glomerular estimado).

A continuación se comparó estadísticamente la fiabilidad de cada uno de los métodos de estimación del filtrado glomerular y su correlación con el filtrado glomerular medido con DTPA (ver Tabla 20)

Tabla 20: Correlación entre los distintos métodos para calcular el filtrado glomerular

		FG DTPA	eFG HUGE	CICr_24	Cockcroft Gault	MDRD
FG DTPA	Correlación de Pearson	1,0000	<b>,6111(**)</b>	,4776(*)	,3660(**)	,5048(**)
	Sig. (bilat)		,0000	,0118	,0000	,0000
	N	139	111	27	135	139
eFG HUGE	Correlación de Pearson	<b>,6111(**)</b>	1,0000	.(a)	,4922(**)	<b>,8243(**)</b>
	Sig. (bilat)	,0000		.	,0000	,0000
	N	111	111	0	111	111
CICr_24	Correlación de Pearson	,4776(*)	.(a)	1,0000	,7816(**)	,7331(**)
	Sig. (bilat)	,0118	.		,0000	,0000
	N	27	0	27	23	27
Cockcroft Gault	Correlación de Pearson	,3660(**)	,4922(**)	,7816(**)	1,0000	,7082(**)
	Sig. (bilat)	,0000	,0000	,0000		,0000
	N	135	111	23	135	135
MDRD	Correlación de Pearson	,5048(**)	<b>,8243(**)</b>	,7331(**)	,7082(**)	1,0000
	Sig. (bilat)	,0000	,0000	,0000	,0000	
	N	139	111	27	135	139

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

a No se puede calcular porque al menos una variable es constante.

Como se puede observar en la tabla, nuestra fórmula para estimar el filtrado glomerular eFG HUGE obtuvo el mejor coeficiente de correlación  $R=0.611$  con significación estadística  $p=0,00$  (Sig. bilat) con el filtrado glomerular calculado con DTPA. A su vez también obtuvo la mayor correlación con los valores de FG obtenidos con el MDRD ( $R=0.8243$ ;  $p$  valor= $0,000$ ). Sin embargo las correlaciones de la fórmula Cockcroft-Gault y MDRD con el FG medido con DTPA fueron, respectivamente,  $R=0.366$  y  $R=0.4776$ .

Al realizar el estudio de Regresión Lineal (ver Tabla 21 A,B,C) se obtienen una función del tipo  $y=ax + b$  que define una recta con la siguiente ecuación:

$$\text{FG DTPA} = -9.512 + 1.092 \times \text{eFG HUGE}$$

Tabla 21 A: Correlación eFG HUGE – FG DTPA

**Correlaciones**

		DTPA	eFG HUGE
Correlación de Pearson	FG DTPA	1,000	,611
	eFG HUGE	,611	1,000
Sig. (unilateral)	FG DTPA	.	,000
	eFG HUGE	,000	.
N	FG DTPA	136	136
	eFG HUGE	136	136

Tabla 21 B: ANOVA eFG HUGE – FG DTPA

**ANOVA <sup>b</sup>**

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	54078.271	1	54078.271	64.978	,000 <sup>a</sup>
Residual	90715.939	134	832.256		
Total	144794.210	135			

a. Variables predictoras: (Constante),e FG HUGE

b. Variable dependiente: FG DTPA

Tabla 21 C: Coeficientes recta de regresión eFG HUGE – FG DTPA

**Coeficientes <sup>a</sup>**

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	Sig.	IC B al 95 %	
	B	Error típ.	Beta		Límite inferior	Límite superior
(Constante)	9,512	11,760		,421	-8,902	13,806
FG HUGE	1,092	,136	,611	,000	,824	1,361

a.Variable dependiente: FG DTPA

Donde se puede observar que el término independiente (Cte. = -9.512) incluye el valor "0", ya que su intervalo de confianza va desde - 8,902 hasta 13.8060, y la pendiente de la recta (1.092) puede ser igual a "1", ya que su intervalo de confianza va desde 0.824 hasta 1.361, por lo que podemos decir que los valores de filtrado glomerular medidos con DTPA y estimados con nuestra fórmula eFG HUGE no muestran diferencias estadísticamente significativas. La representación gráfica sería la siguiente (ver Figura 15).

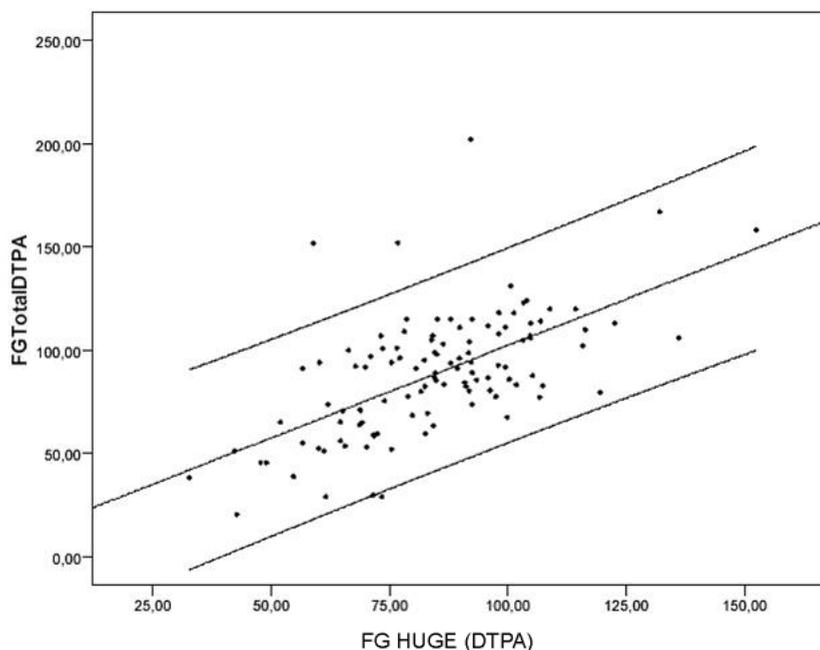


Figura 15: Rectas de Regresión eFG HUGE y FG DTPA



## **Ecuación de predicción de tiempo a entrada en diálisis basada en la fórmula HUGE**

Epidemiológicamente existen tres fases en la prevención de la salud:

La *Prevención Primaria* consiste en aquellas actividades sanitarias que se realizan tanto por la comunidad o los gobiernos como por el personal sanitario, con el objeto de la promoción y la protección de la salud, antes de que aparezca una determinada enfermedad

La *Prevención secundaria* es el nivel en el cual, una vez aparecida la enfermedad, se articulan las herramientas necesarias para detectarla, diagnosticarla precozmente y así minimizar sus efectos deletéreos. En este nivel, como hemos señalado antes, se encontraría nuestra fórmula HUGE de cribado poblacional de IRC.

El tercer nivel sería la *Prevención Terciaria*, que se ocuparía de, una vez ya sufrida la enfermedad, perseguir el restablecimiento de la salud o, si no fuese posible, minimizar las posibles secuelas.

Teniendo en mente las anteriores premisas y las características del síndrome clínico de insuficiencia renal crónica y su conocida progresión, en mayor o menor tiempo, a una posible enfermedad renal terminal con necesidad de tratamiento sustitutivo, se nos ocurrió comprobar si podía existir alguna relación entre los valores alcanzados por la fórmula HUGE en un individuo y su declive de la función renal que lo pudiese acabar llevando a entrar en diálisis.

Previamente, ya habíamos observado que aquellos individuos de nuestras bases de datos que tenían peor función renal obtenían valores de HUGE más altos.

Tabla 22: Datos descriptivos de edad y valores de urea, creatinina, hematocrito y albúmina de los sujetos antes de diálisis (pre-dialisis) y anualmente cada 4 años previos (-4)(-3)(-2)(-1)

<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>
Edad (años)	42	35	87	67,14	14,337
Urea (mg/dL) año -4	33	30,00	230,00	97,6061	52,76951
Creatinina (mg/dL) año -4	33	,60	6,90	2,4152	1,43508
Hematocrito (%) año -4	33	26,00	51,70	38,0121	5,79767
Albumina (g/dL) año -4	20	3,00	4,80	4,1450	,42361
Urea año -3	32	26,00	175,00	106,8125	38,13172
Creat. año -3	32	1,10	8,60	2,7469	1,37042
Hto. año -3	32	32,00	46,30	37,8500	3,60716
Alb. año -3	22	3,00	5,00	4,1909	,42863
Urea año -2	41	36,00	200,00	107,9024	37,97684
Creat. año -2	41	,60	7,40	2,8000	1,23148
Hto. año -2	41	27,10	45,30	36,7122	4,49367
Alb. año -2	34	2,40	5,10	4,0941	,56672
Urea año -1	41	44,00	259,00	127,9268	43,77179
Creat. año -1	41	1,40	7,00	3,3524	1,29692
Hto. año -1	41	27,70	48,20	36,0854	4,64330
Alb. año -1	37	3,00	4,90	4,1649	,36226
Urea pre-diálisis	40	89,00	279,00	159,7000	46,52278
Creat pre-diálisis	40	2,50	9,40	4,7653	1,78306
Hto pre-diálisis	40	24,10	43,20	34,0620	4,26122
Albúmina pre-dialisis	36	2,40	5,30	4,0500	,56745

Para comprobar nuestra teoría les solicitamos a los compañeros de la Unidad de Diálisis del Hospital Universitario de Salamanca los datos de pacientes en tratamiento sustitutivo dialítico que tuviesen registrados sus datos analíticos al menos 5 años antes de haber entrado en el programa. Obtuvimos un total de 42 pacientes válidos, de edades comprendidas entre 35 y 87 años, 57,1% varones y 42,9% mujeres,

construyendo una base de datos con los valores de urea sérica (mg/dL), creatinina sérica (mg/dL), hematocrito (%) y albúmina (g/dL) en la última analítica previa a su entrada en diálisis (máximo 3 meses antes) y, retrospectivamente, anualmente de los anteriores 4 años. (Ver valores en Tabla 22).

Posteriormente calculamos a cada individuo el valor de la fórmula HUGE, obviamente, todos mayores que “0” ya que son insuficientes renales crónicos, obteniendo los valores medios anuales que se pueden ver en la Tabla 23.

Tabla 23: Valores medios de HUGE en los pacientes en diálisis desde 4 años

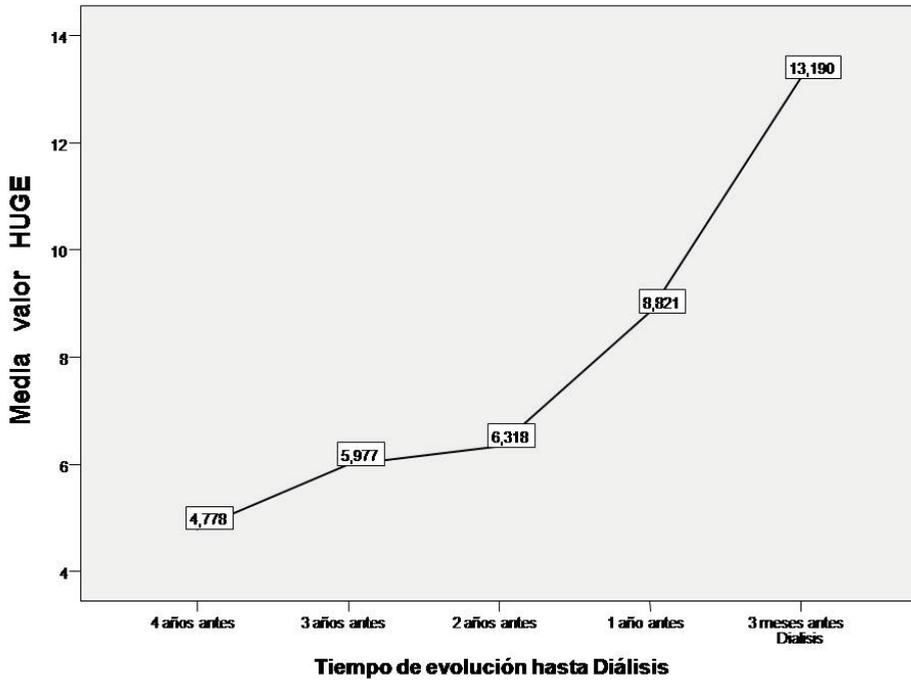
<b>HUGE valor medio</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>
HUGE año -4	33	-6,00	22,56	4,7785	6,94363
HUGE año -3	32	-5,28	15,65	5,9768	4,87874
HUGE año -2	41	-5,22	17,67	6,3177	4,86613
HUGE año -1	41	-1,27	26,84	8,8821	5,65830
HUGE pre-diálisis	40	4,68	27,58	13,1898	5,79130

A tenor de los datos aplicamos un modelo estadístico de Regresión Lineal (ANOVA; F Snedecor) para determinar la recta de regresión del tipo  $y=ax + b$ , cuya pendiente es la que marca la tendencia, permitiéndonos hallar una ecuación que nos permite predecir, de manera aproximada (con un margen de 3 a 6 meses) el tiempo, en años, que una persona puede tardar en precisar tratamiento dialítico (Ver Figura 16 y Tablas 24 A,B,C de los estadísticos del contraste).

Resultando la siguiente ecuación de predicción:

$$t \text{ (tiempo en años)} = \frac{HUGE - 3.88340}{1.96668}$$

Figura 16: Evolución de los valores medios de HUGE con el tiempo .



Valor del Hematocrito, Urea y Género (HUGE) como screening de la IRC

Tabla 24 A: Correlación entre los valores de HUGE en el tiempo.

		HUGE	Tiempo
Correlación de Pearson	HUGE	1,000	<b>,930</b>
	Tiempo	<b>,930</b>	1,000
Sig. (unilateral)	HUGE	.	,011
	Tiempo	,011	.
N	HUGE	5	5
	Tiempo	5	5

Tabla 24 B: ANOVA de la correlación HUGE – Tiempo

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	38,678	1	38,678	19,137	<b>,022(a)</b>
Residual	<b>6,063</b>	3	2,021		
Total	44,742	4			

a Variables predictoras: (Constante), Tiempo

b Variable dependiente: HUGE

Tabla 24 C: Coeficientes de ajuste de la Recta de Regresión Lineal HUGE - Tiempo

Modelo ajuste Recta	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandar	t	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inferior	Límite superior	Beta	Error típ.
(Constante)	3,88340	1,101		3,526	,039	,379	7,388
Tiempo	1,96668	,450	,930	4,375	,022	,536	3,397

a Variable dependiente: HUGE

Donde se puede observar que la recta de ajuste obtenida tiene una alta correlación con los valores esperados en el tiempo ( $R=0,93$ ), siendo ambas variables (valor de HUGÉ y tiempo a diálisis) dependientes entre sí con alta significación estadística (ANOVA, F de Snedecor; p valor =0,022).

De tal manera, por poner un ejemplo, si un paciente obtuviese un valor de HUGÉ=8,27, podríamos decir, según nuestra fórmula de predicción:

$$t \text{ (tiempo en años)} = \frac{8,27 - 3,88340}{1,96668} = 2,23$$

que tardaría aproximadamente entre 24 y 30 meses en entrar en diálisis.

## **Bibliografía**



## Bibliografía

Libro de referencia:

Macias Nunez, Juan F.; Cameron, J. Stewart; Oreopoulos, Dimitrios G. The aging Kidney in health and disease. Springer, 2008.

1. Silva, F.G., The aging kidney: a review--part II. *Int Urol Nephrol*, 2005. 37( 2) : p. 419-32.
2. Silva, F.G., The aging kidney: a review -- part I. *Int Urol Nephrol*, 2005. 37( 1) : p. 185-205.
3. McLachlan, M., Anatomical and structural and vascular changes in the aging kidney, in *Renal función and disease in the elderly*, J.F. Macias nunez, Cameron , J.S., Editor. 1987, Butterworth: London. p. 3-26.
4. Nyengaard, J.R. and T.F. Bendtsen, Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec*, 1992. 232( 2) : p. 194-201.
5. Hughson, M., et al., Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int*, 2003. 63( 6) : p. 2113-22.
6. Keller, G., et al., Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med*, 2003. 348( 2) : p. 101-8.
7. Lindeman, R.D. and R. Goldman, Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Exp Gerontol*, 1986. 21( 4-5) : p. 379-406.
8. Tracy, R.E., et al., Influence of arteriolar hyalinization on arterial intimal fibroplasia in the renal cortex of subjects in the United States, Peru, and Bolivia, applicable also to other populations. *Am J Hypertens*, 2002. 15( 12) : p. 1064-73.
9. Davies, D.F. and N.W. Shock, Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*, 1950. 29( 5) : p. 496-507.
10. Berglund, F., Urinary excretion patterns for substances with simultaneous secretion and reabsorption by active transport. *Acta Physiol Scand*, 1961. 52: p. 276-90.
11. Sjostrom, P.A., B.G. Odland, and M. Wolgast, Extensive tubular secretion and reabsorption of creatinine in humans. *Scand J Urol Nephrol*, 1988. 22( 2) : p. 129-31.
12. Musso, C.G., et al., Creatinine reabsorption by the aged kidney. *Int Urol Nephrol*, 2008.
13. Namnum, P., et al., Evidence for bidirectional net movement of creatinine in the rat kidney. *Am J Physiol*, 1983. 244( 6) : p. F719-23.
14. Lee, K.E., et al., Estimation of glomerular filtration rate in conscious dogs following a bolus of creatinine. Comparison with simultaneously determined inulin clearance. *Pflugers Arch*, 1983. 396( 2) : p. 176-8.
15. Smith, H.W., *The kidney: structure and function in health and disease*. Oxford medical publications. 1951, New York,: Oxford University Press. xxii, 1049 p.

16. Guyton, A.C. and J.E. Hall, Textbook of medical physiology. 9th ed. 1996, Philadelphia: W.B. Saunders. xliii, 1148 p.
17. Kimmel, P.L., S.Q. Lew, and J.P. Bosch, Nutrition, ageing and GFR: is age-associated decline inevitable? *Nephrol Dial Transplant*, 1996. 11 Suppl 9: p. 85-8.
18. Lindeman, R.D., Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis*, 1990. 16( 4) : p. 275-82.
19. Larsson, M., R. Jagenburg, and S. Landahl, Renal function in an elderly population. A study of S-creatinine, <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance, endogenous creatinine clearance and maximal tubular water reabsorption. *Scand J Clin Lab Invest*, 1986. 46( 6) : p. 593-8.
20. Kampmann, J., et al., Rapid evaluation of creatinine clearance. *Acta Med Scand*, 1974. 196( 6) : p. 517-20.
21. Rowe, J.W., N.W. Shock, and R.A. DeFronzo, The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron*, 1976. 17( 4) : p. 270-8.
22. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976. 16( 1) : p. 31-41.
23. Nicoll, S.R., et al., Assessment of creatinine clearance in healthy subjects over 65 years of age. *Nephron*, 1991. 59( 4) : p. 621-5.
24. Keller, F., Kidney function and age. *Nephrol Dial Transplant*, 1987. 2( 5) : p. 382.
25. Nankivell, B.J., J.R. Chapman, and R.D. Allen, Predicting glomerular filtration rate after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clin Transplant*, 1995. 9( 2) : p. 129-34.
26. Baracskay, D., et al., Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol*, 1997. 47( 4) : p. 222-8.
27. Levey, A.S., et al., A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999. 130( 6) : p. 461-70.
28. Levey, A.S., et al., A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009. 150( 9) : p. 604-12.
29. Diamandopoulos, A., P. Goudas, and A. Arvanitis, Comparison of estimated creatinine clearance among five formulae ( Cockcroft-Gault, Jelliffe, Sanaka, simplified 4-variable MDRD and DAF) and the 24hours-urine-collection creatinine clearance. *Hippokratia*, 2010. 14( 2) : p. 98-104.
30. Coresh, J. and B. Astor, Decreased kidney function in the elderly: clinical and preclinical, neither benign. *Ann Intern Med*, 2006. 145( 4) : p. 299-301.
31. Durakovic, Z., Creatinine clearance in the elderly: a comparison of direct measurement and calculation from serum creatinine. *Nephron*, 1986. 44( 1) : p. 66-9.
32. Xu, X., et al., Clinical value of serum cystatin C by ELISA for estimation of glomerular filtration rate. *J Clin Lab Anal*, 2004. 18( 2) : p. 61-4.

33. Knight, E.L., et al., Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*, 2004. 65( 4) : p. 1416-21.
34. Shemesh, O., et al., Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 1985. 28( 5) : p. 830-8.
35. Larsson, A., et al., Increased serum cystatin C is associated with increased mortality in elderly men. *Scand J Clin Lab Invest*, 2005. 65( 4) : p. 301-5.
36. Darmady, E.M., J. Offer, and M.A. Woodhouse, The parameters of the ageing kidney. *J Pathol*, 1973. 109( 3) : p. 195-207.
37. JRM, L.N., Función renal. Conceptos generales., in *Nefrología Clínica 2ª Ed.*, H. L., Editor. 2003, Panamericana: Madrid. p. 19-33.
38. Gimenez, I. and B. Forbush, Short-term stimulation of the renal Na-K-Cl cotransporter ( NKCC2) by vasopressin involves phosphorylation and membrane translocation of the protein. *J Biol Chem*, 2003. 278( 29) : p. 26946-51.
39. Macias Nunez, J.F., Lopez Novoa, J.M., Physiology of the Healthy Aging Kidney., in *The Aging Kidney In Health And Disease*, J.F. Macias Nunez, Cameron , J.S., Oreopoulos D.G., Editor. 2008, Springer: New York. p. 93-112.
40. Macias Nuñez JF, B.A., Rodriguez Commes J, Physiology and disorders of water balance and electrolytes in the elderly., in *Renal function in health and disease in the elderly*, J.M.a.J. Cameron, Editor. 1987, Butterworths: London. p. 67-93.
41. Musso, C.G., et al., Fractional excretion of K, Na and Cl following furosemide infusion in healthy, young and very old people. *Int Urol Nephrol*. 42( 1) : p. 273-7.
42. Meyer, B.R., Renal function in aging. *J Am Geriatr Soc*, 1989. 37( 8) : p. 791-800.
43. Solomon, L.R. and M. Lye, Hyponatraemia in the elderly patient. *Gerontology*, 1990. 36( 3) : p. 171-9.
44. Roberts, M.M.R., A.G., Hyponatraemia in the elderly: diagnosis and management. *Geriatr Nephrol Urol*, 1993. 3: p. 43-50.
45. Musso, C.G.F., I.; Kaplan, R.; Macias Nuñez, J.F., Tubular renal function in the oldest old. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2004.
46. Fulop, T., Jr., et al., Body composition in elderly people. II. Comparison of measured and predicted body composition in healthy elderly subjects. *Gerontology*, 1985. 31( 3) : p. 150-7.
47. Fulop, T., Jr., et al., Body composition in elderly people. I. Determination of body composition by multiisotope method and the elimination kinetics of these isotopes in healthy elderly subjects. *Gerontology*, 1985. 31( 1) : p. 6-14.
48. Kirkland, J.L., et al., Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people. *Br Med J ( Clin Res Ed)* , 1983. 287( 6406) : p. 1665-7.
49. Heim, J.M., et al., Effects of a bolus dose of atrial natriuretic factor in young and elderly volunteers. *Eur J Clin Invest*, 1989. 19( 3) : p. 265-71.

50. Jamison, H.L., The renal excretion, in Textbook of Nephrology, M. S.G., Editor. 1983: Baltimore, Hong-Kong, Sidney. p. 1.51-1.52.
51. Bankir, L., Urea and the Kidney, in The Kidney, B.M. Brenner, Editor. 1996, Saunders: Philadelphia. p. 581-2.
52. You, G., et al., Cloning and characterization of the vasopressin-regulated urea transporter. *Nature*, 1993. 365( 6449) : p. 844-7.
53. Lye, M., Distribution of body potassium in healthy elderly subjects. *Gerontology*, 1981. 27( 5) : p. 286-92.
54. Andreucci, V.E., et al., Some sodium, potassium and water changes in the elderly and their treatment. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. 11 Suppl 9: p. 9-17.
55. Macias Nunez, J.F.G.I., C.; Tabernerero, J.M., Behaviour of the ageing kidney under acute acid overload. *Nefrología*, 1983( 3) : p. 11-16.
56. Wen, S.F., R.L. Evanson, and J.H. Dirks, Micropuncture study of renal magnesium transport in proximal and distal tubule of the dog. *Am J Physiol*, 1970. 219( 3) : p. 570-6.
57. Kelepouris, E. and Z.S. Agus, Hypomagnesemia: renal magnesium handling. *Semin Nephrol*, 1998. 18( 1) : p. 58-73.
58. Hershfield, M.S., Gout and uric acid metabolism, in Cecil Textbook of Medicine, J.C.P. Bennett, F., Editor. 1996, WB Saunders Philadelphia. p. 1508-1515.
59. Dontas, A.S., S.G. Marketos, and P. Papanayiotou, Mechanisms of renal tubular defects in old age. *Postgrad Med J*, 1972. 48( 559) : p. 295-303.
60. Baylis, C., et al., The mechanisms of proteinuria in aging rats. *Mech Ageing Dev*, 1988. 45( 2) : p. 111-26.
61. Coresh, J., et al., Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16( 1) : p. 180-8.
62. Paramo JA, O.J., Beloqui O, Colina I et Al., Asociación de marcadores inflamatorios y aterosclerosis subclínica en relación con la edad en sujetos sin enfermedad cardiovascular. *Med Clin ( Barc)* , 2008. 131( 10) : p. 361.
63. Macias-Nunez, J.F., J.M. Lopez-Novoa, and M. Martinez-Maldonado, Acute renal failure in the aged. *Semin Nephrol*, 1996. 16( 4) : p. 330-8.
64. Musso, C.G.M.N., J.F., The aged kidney: morphology and function. Main nephropaties, in *Geriatrics Handbook*, A.G. Salgado, F., Editor. 2002, Masson: Barcelona. p. 399-412.
65. Kafetz, K., Renal impairment in the elderly: a review. *J R Soc Med*, 1983. 76( 5) : p. 398-401.
66. Frocht, A. and H. Fillit, Renal disease in the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc*, 1984. 32( 1) : p. 28-43.
67. Musso, C.G., et al., Acute renal failure in the elderly: particular characteristics. *Int Urol Nephrol*, 2006. 38( 3-4) : p. 787-93.

68. Bellomo, R., M. Farmer, and N. Boyce, The outcome of critically ill elderly patients with severe acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration. *Int J Artif Organs*, 1994. 17( 9) : p. 466-72.
69. Druml, W., et al., Acute renal failure in the elderly 1975-1990. *Clin Nephrol*, 1994. 41( 6) : p. 342-9.
70. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39( 2 Suppl 1) : p. S1-266.
71. Otero, A., et al., Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 30( 1) : p. 78-86.
72. de Francisco, A.L., et al., [Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study]. *Nefrologia*, 2007. 27( 3) : p. 300-12.
73. Zhang, Q.L. and D. Rothenbacher, Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*, 2008. 8: p. 117.
74. Labeeuw, M., A. Caillette, and F. Dijoud, [Renal biopsy in the elderly]. *Presse Med*, 1996. 25( 13) : p. 611-4.
75. Anderson, S. and B.M. Brenner, The aging kidney: structure, function, mechanisms, and therapeutic implications. *J Am Geriatr Soc*, 1987. 35( 6) : p. 590-3.
76. Glickman, J.L.K., D.; Bolton, D.; , Aetiology and diagnosis of chronic renal insufficiency in the aged: the role of the renal biopsy. , in *Renal function and disease in the elderly.*, J.F.C. Macias nunez, J.S.; , Editor. 1987, Butterworths: London. p. 485-508.
77. Klahr, S., Obstructive uropathy in the elderly., in *Renal function and disease in the elderly.*, J.F.C. Macias nunez, J.S.; , Editor. 1987, Butterworth: London. p. 432-455.
78. Vendemia, F.D.A., G., Management of chronic renal failure in the elderly., in *Issues in Nephrosiences.*, G.C. D'Amico, G., Editor. 1995, Wichting: Milano. p. 119-126.
79. D'Amico, G., Comparability of the different registries on renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*, 1995. 25( 1) : p. 113-8.
80. Piccoli, G., et al., Death in conditions of cachexia: the price for the dialysis treatment of the elderly? *Kidney Int Suppl*, 1993. 41: p. S282-6.
81. Grapsa, E.O., D.G.;, Continuous ambulatory peritoneal dialysis in the elderly., in *The textbook of peritoneal dialysis.*, R.N. Gokal, K., Editor. 2000, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht. p. 419-33.
82. Ismail, N., R.M. Hakim, and J.H. Helderman, Renal replacement therapies in the elderly: Part II. Renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 1994. 23( 1) : p. 1-15.
83. Ismail, N., et al., Renal replacement therapies in the elderly: Part 1. Hemodialysis and chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 1993. 22( 6) : p. 759-82.
84. Simmons, R.L., et al., Renal transplantation in high-risk patients. *Arch Surg*, 1971. 103( 2) : p. 290-8.
85. Andreu, J., et al., Renal transplantation in elderly recipients. *Transplant Proc*, 1992. 24( 1) : p. 120-1.

86. Excerpts from United States Renal Data System 1991 annual data report. *Am J Kidney Dis*, 1991. 18( 5 Suppl 2) : p. 1-127.
87. Morris, G.E., et al., Cadaveric renal transplantation in elderly recipients: is it worthwhile? *Nephrol Dial Transplant*, 1991. 6( 11) : p. 887-92.
88. Parfrey, P.S., et al., Relation between arterial pressure, dietary sodium intake, and renin system in essential hypertension. *Br Med J ( Clin Res Ed)* , 1981. 283( 6284) : p. 94-7.
89. Weir, M.R., Hypertensive nephropathy: is a more physiologic approach to blood pressure control an important concern for the preservation of renal function? *Am J Med*, 1992. 93( 2A) : p. 27S-37S.
90. Cameron, J.S., Renal disease in the elderly: particular problems, in *Issues in Nephrosciences*, G.C. D'Amico, G., Editor. 1995, Wichting: Milano. p. 111-17.
91. Airoldi, G. and M. Campanini, [Microalbuminuria: theoretical bases and new applications]. *Recenti Prog Med*, 1993. 84( 3) : p. 210-24.
92. Garrett, P.J., et al., Renal disease associated with circulating antineutrophil cytoplasm activity. *Q J Med*, 1992. 85( 306) : p. 731-49.
93. Moran, D., et al., Is renal biopsy justified for the diagnosis and management of the nephrotic syndrome in the elderly? *Gerontology*, 1993. 39( 1) : p. 49-54.
94. Moulin, B., et al., [Value of renal biopsy in the elderly. 32 cases]. *Presse Med*, 1991. 20( 38) : p. 1881-5.
95. Vendemia, F., et al., Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly. Report from the Italian Registry of Renal Biopsy. *J Nephrol*, 2001. 14( 5) : p. 340-52.
96. Simon, P., et al., [Epidemiology of primary glomerulopathies in a French region. Variations as a function of age in patients]. *Nephrologie*, 1995. 16( 2) : p. 191-201.
97. Evans, D.B., Drugs and the kidney. *Br J Hosp Med*, 1980. 24( 3) : p. 244, 246-7, 249-51.
98. Thomson, N.M., Drugs and the kidney in the elderly. *Med J Aust*, 1995. 162( 10) : p. 543-7.
99. Kleinknecht, D., Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol*, 1995. 15( 3) : p. 228-35.
100. Rasmussen, K., et al., [Renal function during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors]. *Ugeskr Laeger*, 1995. 157( 39) : p. 5377-81.
101. Nolan, L. and K. O'Malley, Prescribing for the elderly: Part II. Prescribing patterns: differences due to age. *J Am Geriatr Soc*, 1988. 36( 3) : p. 245-54.
102. Nolan, L. and K. O'Malley, Prescribing for the elderly. Part I: Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc*, 1988. 36( 2) : p. 142-9.
103. Nolan, L. and K. O'Malley, Age-related prescribing patterns in general practice. *Compr Gerontol A*, 1987. 1( 3) : p. 97-101.
104. Nolan, L., R. Kenny, and K. O'Malley, The need for reassessment of digoxin prescribing for the elderly. *Br J Clin Pharmacol*, 1989. 27( 3) : p. 367-70.

105. Councilman, W., The conditions presented in the heart and in the kidney and in described biological research. Dedicated to Sir Williams Osler. 1919, PB Hoeber: New York. p. 918-928.
106. Furno, A., Ricerche anatomo-patologiche intorno al rene atrofico senile  
La Sperimentale, 1909. 63: p. 99-129.
107. Allbutt, C., Diseases of the arteries including angina pectoris. 1915, MacMillan: London. p. 309-373.
108. Macias Nunez, J.F., Ribera Casado, J.M., De la Fuente del Rey, M et al, Biology of the ageing process and its clinical consequences, in The aging kidney in health and disease, J.F. Macias Nunez, Cameron, J.S., Oreopoulos, D.G., Editor. 2008, Springer: New York. p. 55-91.
109. Wayne, P.A., How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline-second edition. 2000, NCCLS. p. C28-A2.
110. Clase, C.M., B.A. Kiberd, and A.X. Garg, Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey ( NHANES III) . Nephron Clin Pract, 2007. 105( 4) : p. c178-84.
111. O'Hare, A.M., et al., Age affects outcomes in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol, 2007. 18( 10) : p. 2758-65.
112. Go, A.S., et al., Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med, 2004. 351( 13) : p. 1296-305.
113. O'Hare, A.M., et al., Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? J Am Soc Nephrol, 2006. 17( 3) : p. 846-53.
114. Brantsma, A.H., et al., Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. Nephrol Dial Transplant, 2008. 23( 12) : p. 3851-8.
115. Fehrman-Ekholm, I. and L. Skeppholm, Renal function in the elderly ( >70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. Scand J Urol Nephrol, 2004. 38( 1) : p. 73-7.
116. Levey, A.S., et al., National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med, 2003. 139( 2) : p. 137-47.
117. Ballarin Castan, J., Bermejo Lopez-Muñiz P., Gracia Garcia, S. et al., Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. . Quim. Clin. , 2006. 25( 5) : p. 423-430.
118. DH Renal NSF Team: The National Service Framework for Renal Services – Part Two: Chronic Kidney Disease, Acute Renal Failure and End of Life Care

- T.N.S.F.f.R. Services, Editor. 2005, Department of Health: London.
119. Van den Noortgate, N.J., et al., Renal function in the oldest-old on an acute geriatric ward. *Int Urol Nephrol*, 2001. 32( 4) : p. 531-7.
  120. Smith, H.W., **Disease of the kidney and urinary tract**, in *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease* H.W. Smith, Editor. 1951 Oxford University Press: New York. p. 836-886.
  121. Austin, J.H., Stillman, E., Van Slyke, D., Factors governing the excretion rate of urea. . *J. Biol. Chem.* , 1921. 46( 1) : p. 91-112.
  122. Möller, E., J.F. McIntosh, and D.D. Van Slyke, STUDIES OF UREA EXCRETION. II Relationship Between Urine Volume and the Rate of Urea Excretion by Normal Adults 1. *The Journal of Clinical Investigation*, 1928. 6( 3) : p. 427-465.
  123. Pitts, R.F., **Clearance and rate of glomerular filtration**, in *Physiology of the kidney and body fluids*, R.F. Pitts, Editor. 1974, Year Book Medical Publishers: Chicago., p. 60-70.
  124. Perrone, R.D., N.E. Madias, and A.S. Levey, Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 1992. 38( 10) : p. 1933-53.
  125. Lewis, J., et al., Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*, 2001. 38( 4) : p. 744-53.
  126. Levey, A.S., Greene, T. ,Kusek, J.W., A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*, 2000. 11: p. 155A.
  127. Coresh, J., et al., Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, 2003. 41( 1) : p. 1-12.
  128. Rule, A.D., et al., Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 2004. 141( 12) : p. 929-37.
  129. Giles, P.D., P.B. Rylance, and D.C. Crothers, New results from the Modification of Diet in Renal Disease study: the importance of clinical outcomes in test strategies for early chronic kidney disease. *QJM*, 2008. 101( 2) : p. 155-8.
  130. Swedko, P.J., et al., Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med*, 2003. 163( 3) : p. 356-60.
  131. Hosmer, D.W. and S. Lemeshow, *Applied logistic regression*. 2nd ed. Wiley series in probability and statistics. Texts and references section. 2000, New York: Wiley. xii, 373 p.
  132. Kleinbaum, D.G., L.L. Kupper, and H. Morgenstern, *Epidemiologic research : principles and quantitative methods*. 1982, Belmont, Calif.: Lifetime Learning Publications. xix, 529 p.
  133. Jofré M, S.P., Medicina nuclear en el tracto nefrourinario. *Revista Chilena de Radiología*, 2002. 8( 2) : p. 59-62.

134. Johnson, N.L. and S. Kotz, Continuous univariate distributions. Their Distributions in statistics. 1970, New York,: Houghton Mifflin. 2 v.
135. Johnson, N.L. and S. Kotz, Discrete distributions. Their Distributions in statistics. 1969, Boston,: Houghton Mifflin. xvi, 328 p.
136. Frame, P.S. and S.J. Carlson, A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 4: selected miscellaneous diseases. J Fam Pract, 1975. 2( 4) : p. 283-9.
137. Frame, P.S. and S.J. Carlson, A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. 3. Selected diseases of the genitourinary system. J Fam Pract, 1975. 2( 3) : p. 189-94.
138. Frame, P.S. and S.J. Carlson, A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 2: Selected endocrine, metabolic and gastrointestinal diseases. J Fam Pract, 1975. 2( 2) : p. 123-9.
139. Frame, P.S. and S.J. Carlson, A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. Part 1: Selected diseases of respiratory, cardiovascular, and central nervous systems. J Fam Pract, 1975. 2( 1) : p. 29-36.
140. Grimes, D.A. and K.F. Schulz, Uses and abuses of screening tests. Lancet, 2002. 359( 9309) : p. 881-4.



## INDICE DE ABREVIATURAS

<b>ADH-HAD</b>	Hormona anti diurética
<b>ANOVA</b>	Análisis de la varianza
<b>C-G</b>	Fórmula de Cockcroft Gault
<b>CKD-EPI</b>	Fórmula Chronic Kidney Disease-Epidemiology
<b>CREAT S</b>	Creatinina en plasma
<b>CREAT O-U</b>	Creatinina en orina
<b>CR<sub>51</sub>EDTA</b>	Cromo 51 ácido etilen diamino tetra acético
<b>D.E.</b>	Desviación estándar
<b>DTPA</b>	Ácido dietilen triamino penta acético
<b>ECA-IECA</b>	Enzima conversor de angiotensina (I: Inhibidor)
<b>eFG</b>	Filtrado glomerular estimado
<b>Fe</b>	Hierro
<b>Fig</b>	Figura
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Bicarbonato
<b>Hto</b>	Hematocrito
<b>HUGE</b>	Fórmula Hematocrito, Urea, Género
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>IST</b>	Índice de saturación de transferrina
<b>IRC</b>	Insuficiencia renal crónica
<b>MDRD</b>	Modifiet Diet in Renal Disease
<b>NIRC</b>	No insuficiencia renal crónica
<b>SRAA</b>	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
<b>UREA S</b>	Urea en sangre
<b>UREA O-U</b>	Urea urinaria
<b>Vit</b>	Vitamina



## **ANEXO A: Gráficos y Figuras**



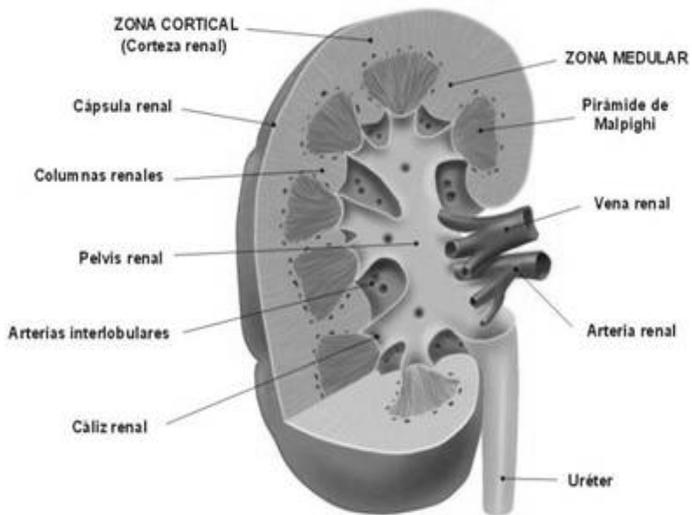


Fig. 1: Corte y estructura del riñón (Página 18)

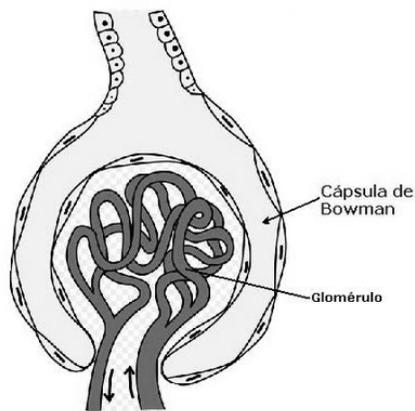


Fig. 2: Corpúsculo renal. (Página 20)

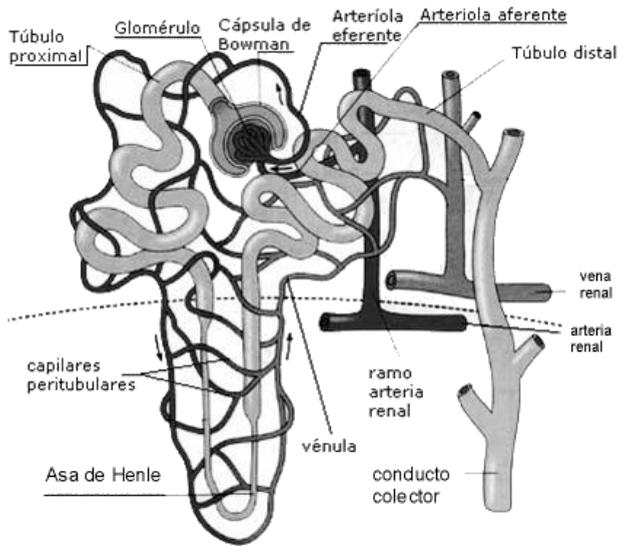


Fig. 3: La nefrona (Página 21)

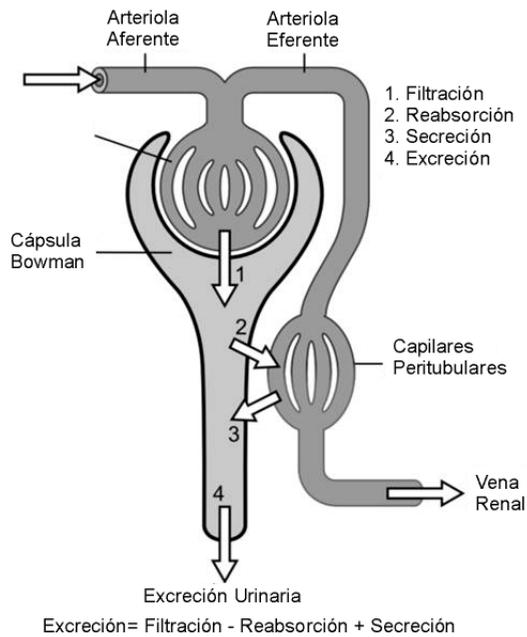


Fig. 4: Esquema de la excreción urinaria (Página 22)

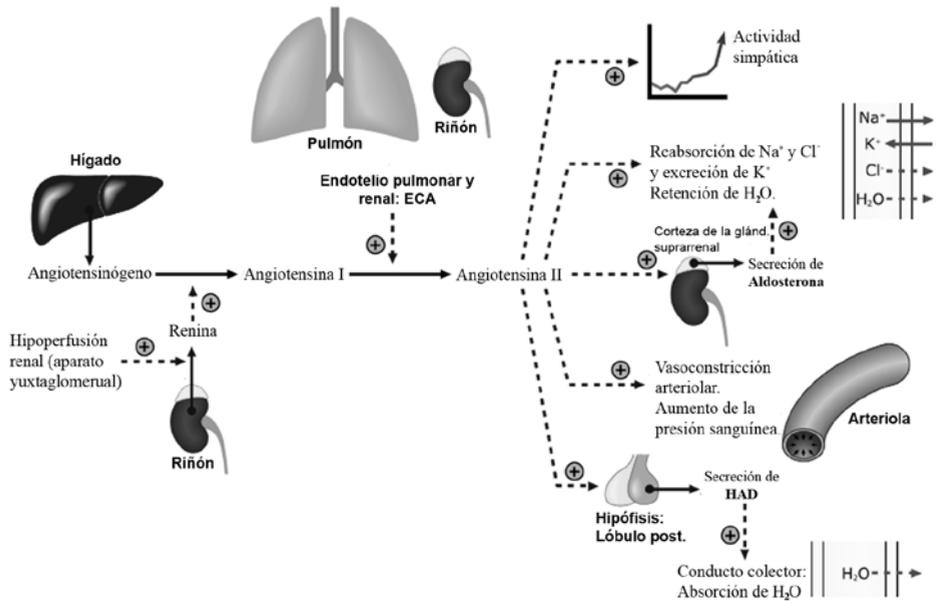


Fig. 5: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (Página 26)

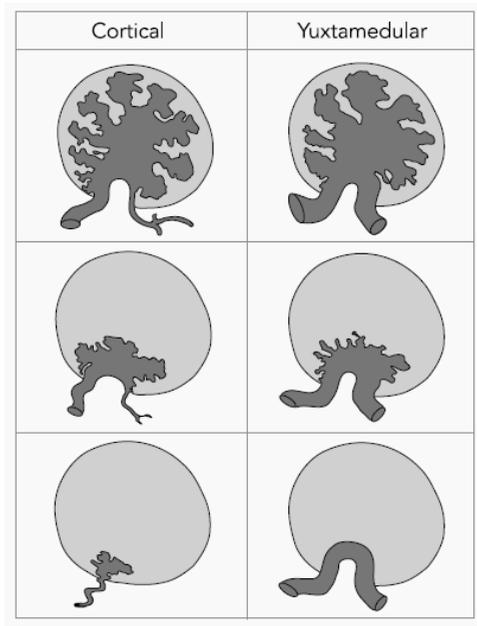


Fig. 6: Diferencias entre los vasos glomerulares de la corteza superficial y profunda (yuxtamedulares) que acompañan al proceso de envejecimiento fisiológico. (Página 34)

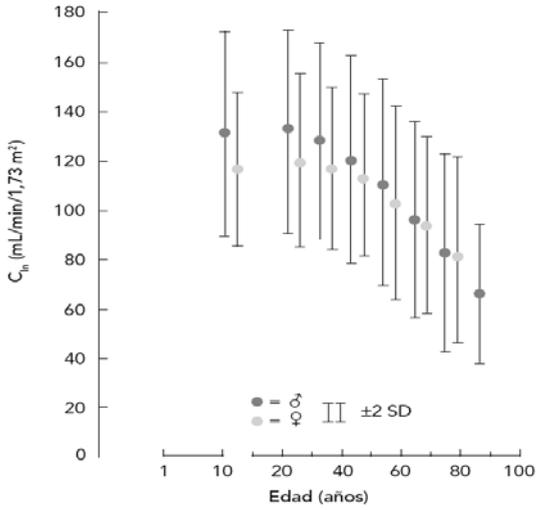


Fig. 7: Evolución del FG calculado como aclaramiento de inulina en el tiempo (Página 38)

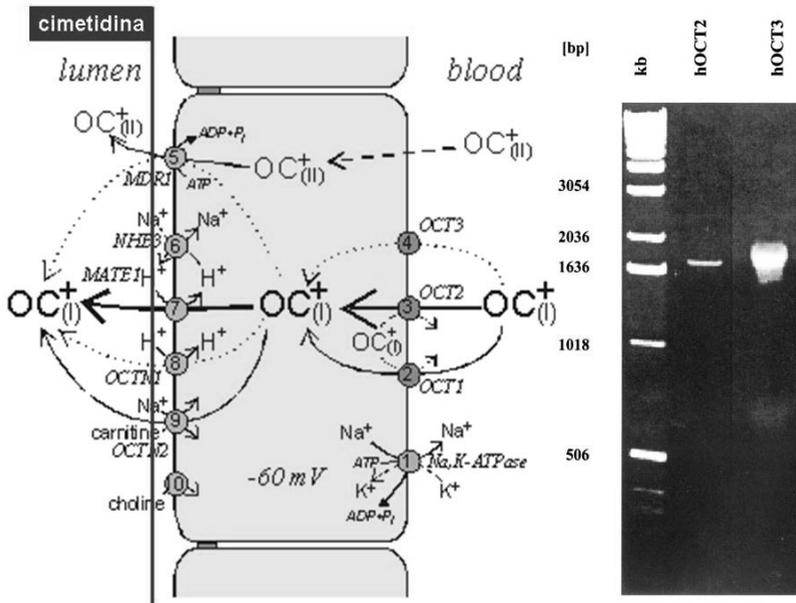


Figura 8: Transportador catiónico orgánico (Bloqueado con Cimetidina) (Página 40)

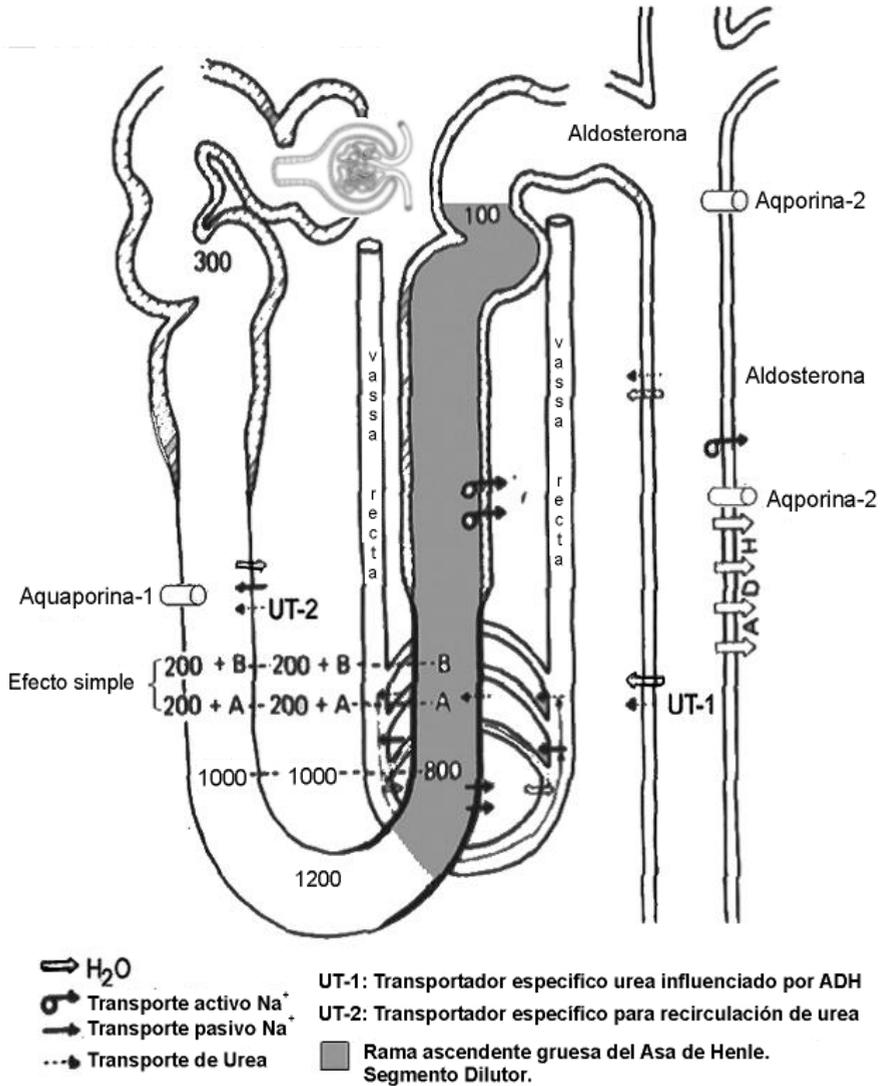


Figura 9: Resumen de la anatomía y fisiología de la nefrona del adulto sano.

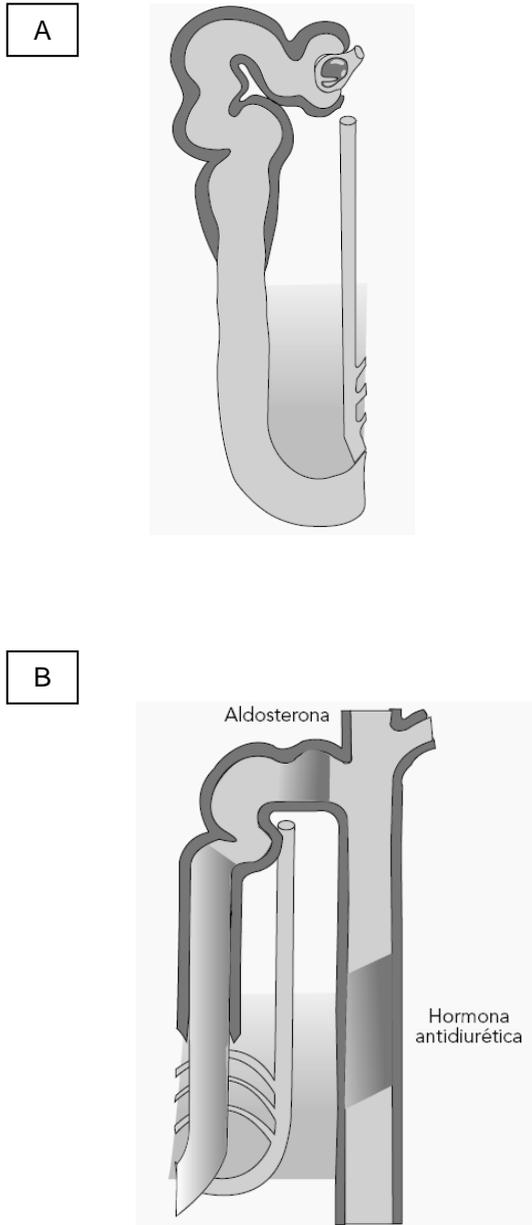


Fig. 10: (A) Segmento proximal del Túbulo proximal. (B) Rama gruesa ascendente del Asa de Henle (segmento dilutor). Túbulo contorneado distal y túbulo colector. (Página 59)

Figura 11: Diagrama explicativo de los pasos del estudio dados para obtener la fórmula HUGE (de acuerdo con las recomendaciones CONSORT)

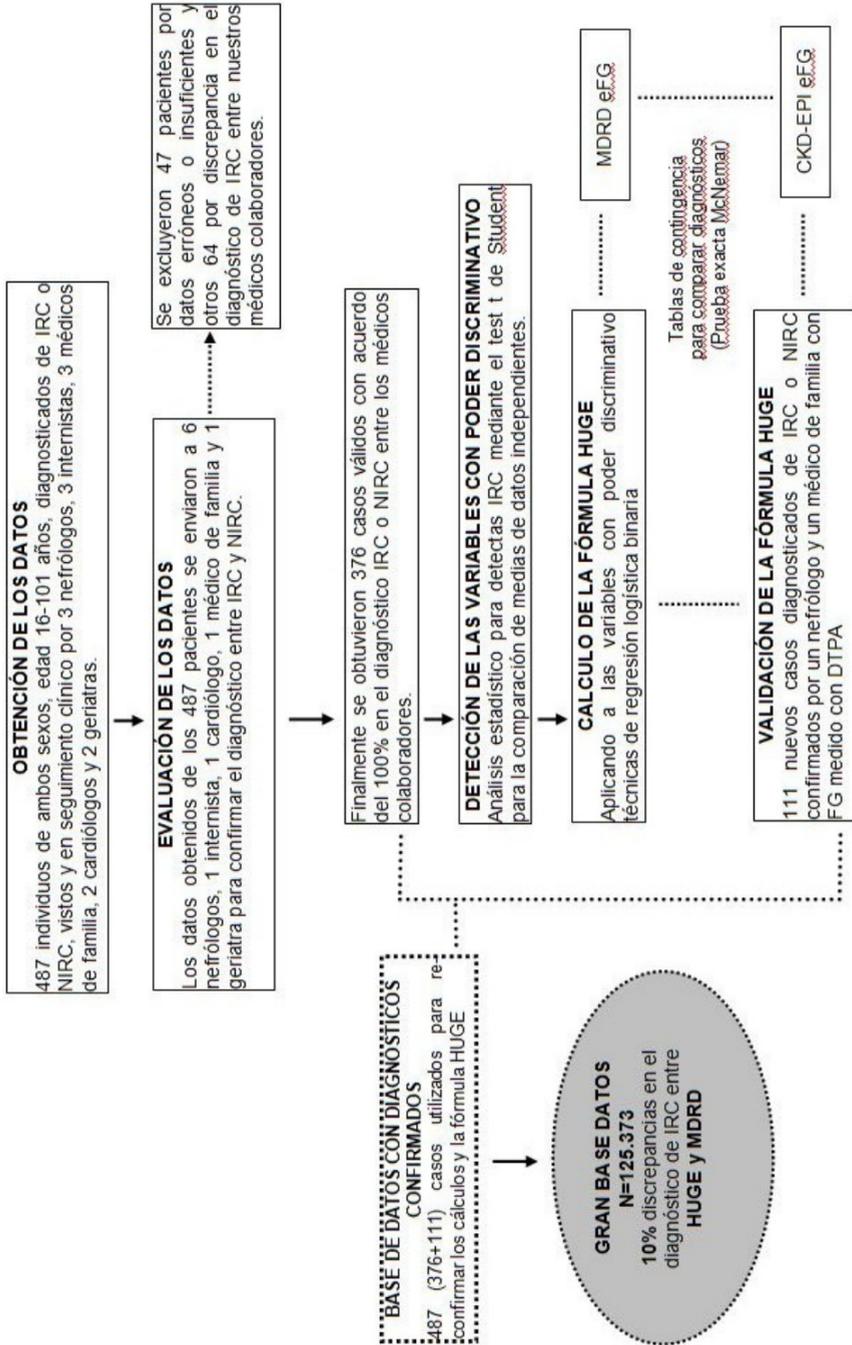


Figura 12: Distribución de la muestra de los pacientes según género (Página 136)

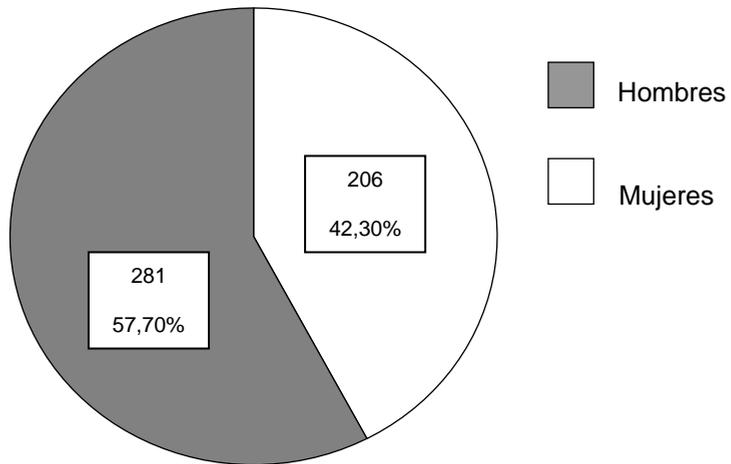
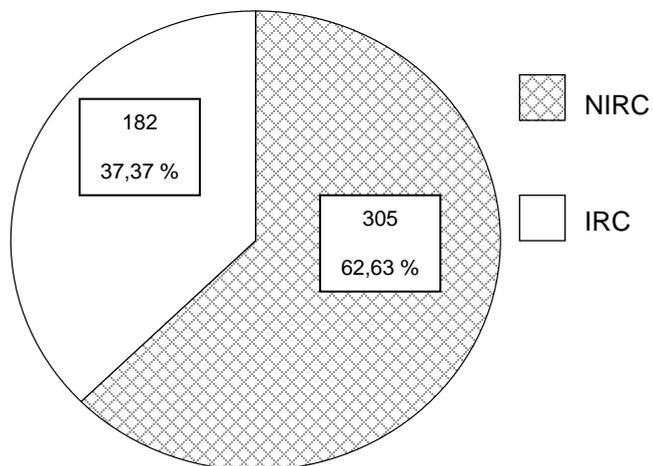


Figura 13: Distribución de la muestra según presencia o no de IRC (Página 136)



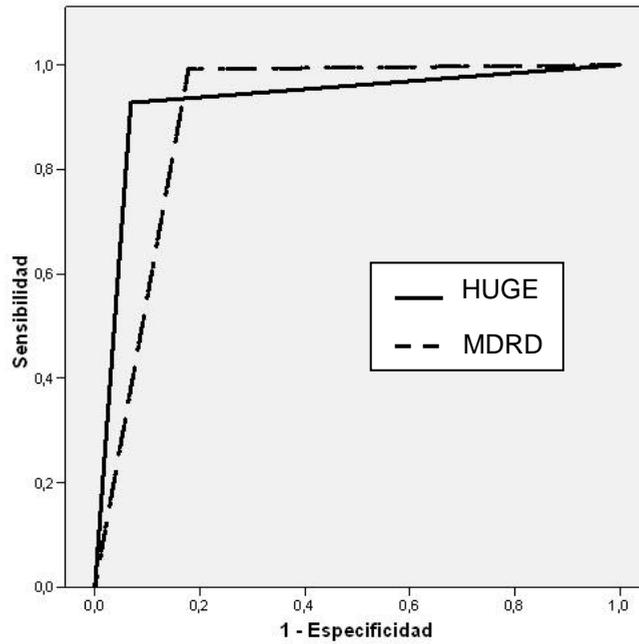


Figura 14: Representación de la curva ROC para la IRC HUGe Vs. MDRD en personas de 70 o más años. (Página 142)

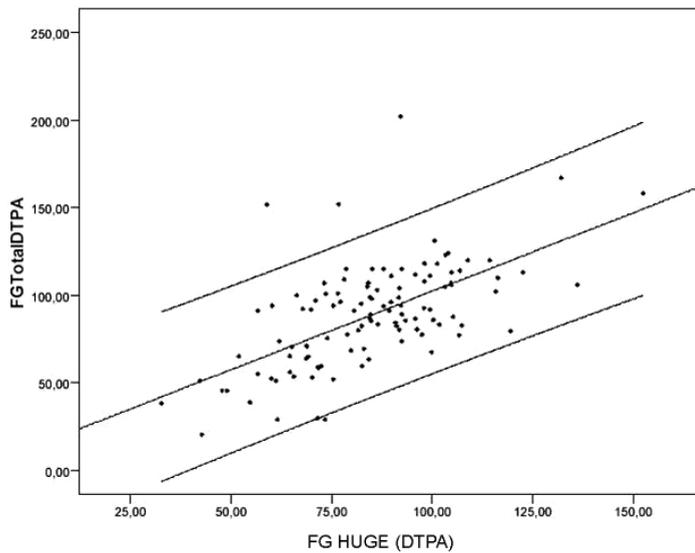


Figura 15: Rectas de Regresión eFG HUGe y FG DTPA. (Página 169)

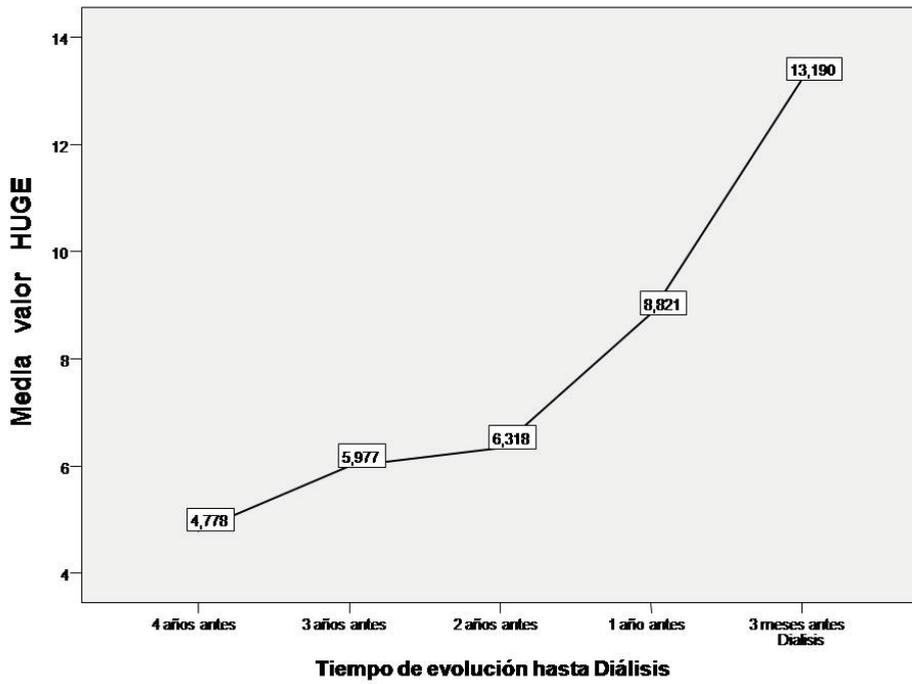


Figura 16: Evolución de los valores medios de HUG con el tiempo. (Página 174)

## **ANEXO B: Tablas**



	JOVENES	VIEJOS	p (test)
Aclaramiento SIN cimetidina	153.775	74.42	0.0184
Aclaramiento CON cimetidina	122.5	81.82	0.0275
Cociente	1.26	<b>0.9</b>	0.0139

Tabla 1: Diferencias entre el aclaramiento de creatinina con y sin cimetidina entre pacientes jóvenes y viejos. (Página 41)

Año	Autor	Fórmula de FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1973	Jellife	$FG=98-[0.8x(\text{edad}-20)/\text{Creat. sérica} \times (\text{superf. corporal}/1.73) \times [0.9 \text{ si mujer}]$
1974	Kampmann	$FG=\text{Cre. orina} \times \text{peso} \times 100 / \text{Cre. Sérica}$
1976	Rowe	$FG=133 - 0,64 \times \text{edad}$
1976	Cockcroft	$FG=(140-\text{edad}) \times \text{peso} \times (0,85 \text{ si mujer}) / (\text{Creat. sérica} \times 72)$
1987	Keller	$FG=130 - \text{edad}$
1993	Walser	$FG=7.57 \times (\text{Cre. sérica mmol/L})^{-1} - 0.103 \times \text{edad} + 0.096 \times \text{peso}^{-6.66}$
1995	Nankivell	$FG=6,7/\text{Cre. sérica (mmol/L)} + 0.25 \times \text{peso} - 0.5 \times \text{urea} - 0.01 \times \text{altura}^2 + 35$ (25 si mujer).
1997	Baracskay	$FG=1/2[100/\text{Cre. sérica}]+88 - \text{edad}$
1999	MDRD	$FG=170 \times [\text{Cre. sérica}]^{-0,999} \times [\text{edad}]^{-0,175} \times [0,762 \text{ si mujer}] \times [1,180 \text{ afroamericano}] \times [\text{BUN}]^{-0,170} \times [\text{Alb}]^{+0,318}$
2004	MDRD-4	$FG=186.3 \times [\text{Cre. sérica}]^{-1,154} \times [\text{edad}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ si mujer}] \times [1,142 \text{ si afroamericano}]$
2005	MDRD-IDMS	$FG = 175 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$
2007	MDRD-6	$FG \text{ estimado} = 170 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 2,8)^{-0,170} \times (\text{albúmina}/10)^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$
2009	CKD-EPI	$FG = 141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1,209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018$ [si mujer] Donde Scr es creatinina sérica, k es 0,7 para mujeres y 0,9 para varoes, $\alpha$ es - 0,329 para mujeres y -0.411 para varones.
2010	DAF	$FG= 80 / \text{Creat. Sérica}$ (70 si mujer)

Tabla 2: Diferentes fórmulas para estimar el filtrado glomerular a partir de datos demográficos y analíticos. (Página 46)

EDAD	SEXO	Cre. sérica	Cre. orina	Ccr	Cr <sup>51</sup> -EDTA	MDRD
14	V	0,8	70	152,72	102,48	140,83
25	V	0,9	55	79,51	114,73	109,28
27	V	0,8	305	102,27	100,34	123,25
32	V	1	175	125,42	95,3	92,04
38	V	0,8	45	126,7	81,83	114,99
42	H	0,7	40	121,53	101,9	97,53
46	V	0,8	138	115,66	86,53	110,61
48	V	0,8	80	132,53	128,45	109,66
52	V	0,8	185	165,27	96,72	107,89
68	V	0,9	118	105,94	83,51	89,19
71	H	0,8	72	84,39	85,38	75,15
72	V	1	85	75,14	89,04	78,07
73	H	0,7	70	83,12	75,99	87,18
73	V	0,8	120	69,64	68,42	100,71
73	H	1	70	79,07	75,99	57,76
74	V	0,9	50	142,32	78,54	87,67
78	V	1	85	63,99	80,71	76,81
79	V	0,9	112	89,18	85,61	86,52
<b>80</b>	<b>V</b>	<b>0,8</b>	<b>120</b>	<b>99,4</b>	<b>76,05</b>	<b>98,86</b>
<b>80</b>	<b>V</b>	<b>0,8</b>	<b>65</b>	<b>56,32</b>	<b>60,55</b>	<b>98,86</b>

Tabla 3: Comparación del aclaramiento de creatinina con diferentes métodos en individuos jóvenes y ancianos. (De Macías Nuñez JF, García Iglesias C, Tabernero Romo JM, Bondía A, Rodríguez Combes JL, Corbacho L, Martín M, De Pablo F, De Castro S. Estudio del filtrado Glomerular en viejos sanos. Rev. Esp. Geriatr. y Gerontol. 1981;16(2):113-124) (Página 47)

	Adulto	Viejos	Muy viejos
Hb (g/l)	14.7	14.1	14.3
Epo (U/l)	14	13	17
Creat Cl (ml/min)	111	71	47
FENa <sup>+</sup> (%)	0.5	1.3	1.4
FEUrea (%)	30	59	61

Tabla 4: Comparación entre personas sanas adultos, viejos y muy viejos. (Página 67)

<b>Funcion-Estructura Afectadas</b>	<b>Tipo de alteración</b>	<b>Implicación clínica</b>
Hemodinámicas	Disminución flujo plasmático renal	Incierta
Glomérulos	Esclerosis Reducción del FG	Dosificación de fármacos Riesgo cardiovascular Desequilibrio hidroelectrolítico
Túbulos e intersticio Balance de Na <sup>+</sup> y Agua	Atrofia, fibrosis Absorción y excreción reducidas Cambios en capacidad de concentración y dilución urinaria	Susceptibilidad a depleción y sobrecarga de volumen Deshidratación Hiponatremia
Distensibilidad vascular	Reducida	Compensación de cambios de volumen limitada
Vejiga	Disminución inervación autónoma Trabeculación Divertículos	Disminución capacidad vesical, diferir micción. Aumento residuo post miccional
Uretra	Fibrosis Disminución nº células	Menor capacidad acomodación Menor presión cierre
Próstata	Hiperplasia, fibrosis	Sd. Miccional (tenesmo, disuria, urgencia....) Retención urinaria
Suelo pélvico	Aumento depósitos colágeno Debilidad muscular	Prolapsos Incontinencia urinaria Infecciones tracto urinario

Tabla 5. Cambios relacionados con la edad en el riñón y tracto urinario. (Página 72)

<b>Estadio</b>	<b>Descripción</b>	<b>FG (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>
—	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60 - 89
3	FG moderadamente disminuido	30 - 59
4	FG gravemente disminuido	15 - 29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

K/DOQI, *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*; FG, filtrado glomerular.

\* **Factores de riesgo de ERC:** edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, pielonefritis de repetición, litiasis urinaria, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, historia familiar de ERC, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, razas afroamericana y otras minoritarias en EE.UU. y bajo nivel educativo o social.

† **Daño renal:** alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria / albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

Tabla 6: Estratificación de la Enfermedad Renal Crónica según NKF-K/DOQI ((Página 82)

	Población Española		Prevalencia según Filtrado Glomerular Estimado (ml/min) (IC:95%)						
	N	% (95% CI)	Normal (≥90)	Stage 1 (≥90 with proteinuria)	Stage 2 (60-89)	Stage 3a (45-59)	Stage 3b (30-44)	Stage 4 (15-29)	Stage 5 (<15)
TOTAL	2,746		90.8 (89.1 to 92.5)	0.99 (0.57 to 1.4)	1.3 (0.84 to 1.8)	5.4 (4.3 to 6.6)	1.1 (0.65 to 1.5)	0.27 (0.06 to 0.48)	0.03 (0.00 to 0.08)
EDAD (años)									
20-39	885	36.50 (34.60 to 38.40)	98.1 (96.8 to 99.3)	0.86 (0.15 to 1.6)	0.97 (0.18 to 1.8)	0.10 (0.00 to 0.30)	-	-	-
40-64	1,283	37.70 (35.50 to 39.90)	93.8 (92.1 to 95.5)	1.0 (0.32 to 1.7)	1.8 (0.90 to 2.8)	2.8 (1.8 to 3.9)	0.37 (0.04 to 0.69)	0.09 (0.00 to 0.27)	0.07 (0.00 to 0.22)
>64	578	25.80 (23.82 to 27.78)	76.3 (72.2 to 80.5)	1.1 (0.32 to 1.9)	1.1 (0.30 to 2.0)	16.8 (13.6 to 20.0)	3.7 (2.1 to 5.2)	0.92 (0.13 to 1.7)	-

Tabla 7: Prevalencia de IRC según el estudio EPIRCE (2010) (Página 83)

VARIABLES	FG ≥ 60 ml/min (%)	FG < 60 ml/min (%)	p
Sexo			< 0,001
Varones	86,6	13,4	
Mujeres	71,7	28,3	
Edad (años)			< 0,001
< 40	96,5	3,5	
41-60	86,1	13,9	
61-70	75,8	24,2	
71 y más	66,3	33,7	

Tabla 8: Prevalencia de IRC en el estudio EROCAP (2007) (Página 84)

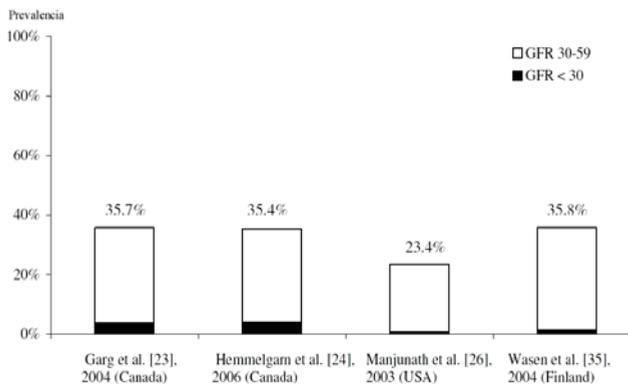


Tabla 9: Prevalencia de IRC en personas mayores de 64 años usando la ecuación MDRD (eFG < 60 ml/min.) en un meta-análisis a nivel internacional. (Página 84)

<i>Test t-Student para datos independientes [IC=90%]</i>	
<b>p valor &lt; 0.1 (variables incluidas)</b>	<b>p valor &gt; 0.1 (excluidas)</b>
Ácido úrico, Vit. B12, Calcio, Cistatina C Creatinina sérica, Creatinina urinaria Diuresis, Edad, Peso, Hierro, Hemoglobina Hematocrito, IMC (Índice de masa corporal) Transferrina, IST (Índice de saturación de transferrina), Vit D3, Fósforo, pH (venoso) CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> , PTH, Urea sérica	Ferritina Acido fólico Perímetro abdominal Altura

Tabla 10. Poder discriminativo de las variables del estudio (Página 128)

<b>Variables</b>	<b>IRC N</b>	<b>IRC Media</b>	<b>IRC D.E.</b>	<b>NIRC N</b>	<b>NIRC Media</b>	<b>NIRC D.E.</b>	<b>t-Student</b>
<b>Edad (años)</b>	182	72,40	12,04	304	55,90	16,26	p<0,05 *
<b>Peso (Kgs)</b>	98	68,86	17,95	261	84,39	21,46	p<0,05 *
<b>Altura (cms)</b>	97	163,15	8,71	261	163,47	10,27	p=0,785
<b>Hb (g/dL)</b>	169	12,30	2,82	207	14,54	2,92	p<0,05 *
<b>Hto (%)</b>	180	36,39	5,63	305	43,30	4,72	p<0,05 *
<b>Fe( mg/dL)</b>	85	66,13	31,03	131	85,87	31,90	p<0,05 *
<b>Folico (ng/ml)</b>	45	10,40	3,87	124	9,509	3,38	p=0,147
<b>B12 vit. (pg/ml)</b>	44	412,07	246,07	123	497,23	273,55	p=0,071
<b>Urea (mg/Dl)</b>	179	109,52	60,27	304	40,56	13,12	p<0,05 *
<b>Creat sérica(mg/dL)</b>	182	2,69	1,96	305	0,89	0,19	p<0,05 *
<b>Creat urinaria (mg/dL)</b>	141	58,00	44,12	181	84,09	61,94	p<0,05 *
<b>Calcio (mg/dL)</b>	150	9,23	0,82	156	9,45	0,48	p<0,05 *
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	148	4,18	2,77	155	3,48	0,56	p<0,05 *
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	157	7,24	2,15	205	5,57	1,47	p<0,05 *
<b>PTH (pg/ml)</b>	101	125,36	135,87	144	47,32	18,16	p<0,05 *
<b>Vit. D3 (ng/mL)</b>	47	26,68	20,35	114	33,07	13,04	p<0,05 *
<b>Albumina (g/dL)</b>	77	3,84	0,73	155	4,50	0,37	p<0,05 *
<b>Cistatina C</b>	50	1,65	0,55	154	0,84	0,19	p<0,05 *
<b>pH venoso</b>	65	7,31	0,08	42	7,38	0,05	p<0,05 *
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol/L)</b>	113	22,83	4,60	68	25,05	3,39	p<0,05 *

Tabla 11: Estadísticos descriptivos de las variables del estudio en ambos grupos (IRC y NIRC)

<b>Tabla 12</b> N= 487		IRC predicha HUGE		IRC predicha MDRD		IRC predicha CKD-EPI	
		NIRC	IRC	NIRC	IRC	NIRC	IRC
IRC OBSERVADA	NIRC	292	12	283	21	281	23
	IRC	19	158	3	179	2	180
X <sup>2</sup> DE Pearson		p<0.001		p<0.001		p<0.001	
McNemar		p=0,281		p<0,001		p<0.001	
Phi		0.861		0.899		0.896	

Tabla 12: Comparación entre predicción de IRC y diagnóstico de certeza entre las tres fórmulas en la muestra total. (Página 139)

<b>Tabla 13 (&lt; 70 AÑOS)</b> N= 285		IRC predicha HUGE		IRC predicha MDRD		IRC predicha CKD-EPI	
		NIRC	IRC	NIRC	IRC	NIRC	IRC
IRC OBSERVADA	NIRC	223	7	223	8	226	5
	IRC	10	42	2	52	2	52
X <sup>2</sup> DE Pearson		p<0.001		p<0.001		p<0.001	
McNemar		p=0,629		p=0,109		p=0,453	
Phi		0.796		0.892		0.922	

Tabla 13: Comparación entre predicción de IRC y diagnóstico de certeza entre las tres fórmulas en los sujetos menores de 70 años. (Página 140)

Valor del Hematocrito, Urea y Género (HUGE) como screening de la IRC

Tabla 14 (> 70 AÑOS) N= 201		IRC predicha HUGE		IRC predicha MDRD		IRC predicha CKD-EPI	
		NIRC	IRC	NIRC	IRC	NIRC	IRC
IRC OBSERVADA	NIRC	68	5	60	13	55	18
	IRC	9	116	1	127	0	128
$\chi^2$ DE Pearson		p<0.001		p<0.001		p<0.001	
McNemar		p=0,424		p=0,002		p=0,00	
Phi		0.851		0.852		0.813	

Tabla 14: Comparación entre predicción de IRC y diagnóstico de certeza entre las tres fórmulas en los sujetos mayores de 70 años. (Página 141)

Mayores 70 años	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<b>HUGE</b>	<b>92.8</b>	<b>93.15</b>	<b>95.87</b>	<b>88.31</b>
<b>MDRD</b>	99.22	82.19	90.71	98.36
<b>CKD-EPI</b>	100	75.34	87.67	100

Tabla 15: Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de HUGE, MDRD y CKD-EPI en mayores de 70 años. (Página 141)

Población total		MDRD		Total
		NIRC	IRC	
<b>HUGE</b>	NIRC	90430	7263	97693
	IRC	5825	21808	27633
Total		96255	29071	125326

Tabla 16: Tabla de contingencia IRC Vs. NIRC de las fórmulas HUGE y MDRD en toda la muestra (Página 143)

< 70 años		MDRD		Total
		NIRC	IRC	
HUGE	NIRC	72305	2349	74654
	IRC	2936	7367	10303
Total		75241	9716	84957

Tabla 17: Tabla de contingencia IRC Vs. NIRC de las fórmulas HUGE y MDRD en menores de 70 (Página 144)

> 70 años		MDRD		Total
		NIRC	IRC	
HUGE	NIRC	18125	<b>4914</b>	23039
	IRC	<b>2889</b>	14441	<b>17330</b>
Total		21014	<b>19355</b>	40369

Tabla 18: Tabla de contingencia IRC Vs. NIRC de las fórmulas HUGE y MDRD en mayores de 70 (En **negrita resaltadas** las discrepancias del diagnóstico entre ambas fórmulas que será comentado y discutido más adelante) (Página 144)

Variables	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD (años)	139	16	85	53,13	18,620
PESO (Kg)	136	48,00	135,00	78,1728	14,61701
TALLA (cm)	136	145,00	194,00	164,7279	10,68226
UREA_S (mg/dL)	111	15	119	39,99	17,351
CREAT_S (mg/dL)	139	,50	8,60	1,1800	,94711
HTO (%)	111	14,90	56,60	42,1036	4,75042
FG DTPA (ml/min)	139	12,00	242,00	82,7194	36,28100
CICr24h (ml/min)	27	9,13	149,82	56,8381	38,63239
Cockcroft-Gault (ml/min)	135	,00	241,34	92,3242	40,58274
MDRD (ml/min)	139	3,15	183,50	82,7471	35,48774
eFG HUGE (ml/min)	136	30,83	152,41	79,5087	22,58987

Tabla 19: Estadísticos descriptivos de los 139 sujetos con FG medido con DTPA (Página 166)

		FG DTPA	eFG HUGE	ClCr <sub>24</sub>	Cockcroft Gault	MDRD
FG DTPA	Correlación de Pearson	1,0000	<b>,6111(**)</b>	,4776(*)	,3660(**)	,5048(**)
	Sig. (bilat)		,0000	,0118	,0000	,0000
	N	139	111	27	135	139
eFG HUGE	Correlación de Pearson	<b>,6111(**)</b>	1,0000	.(a)	,4922(**)	<b>,8243(**)</b>
	Sig. (bilat)	,0000		.	,0000	,0000
	N	111	111	0	111	111
ClCr <sub>24</sub>	Correlación de Pearson	,4776(*)	.(a)	1,0000	,7816(**)	,7331(**)
	Sig. (bilat)	,0118	.		,0000	,0000
	N	27	0	27	23	27
Cockcroft Gault	Correlación de Pearson	,3660(**)	,4922(**)	,7816(**)	1,0000	,7082(**)
	Sig. (bilat)	,0000	,0000	,0000		,0000
	N	135	111	23	135	135
MDRD	Correlación de Pearson	,5048(**)	<b>,8243(**)</b>	,7331(**)	,7082(**)	1,0000
	Sig. (bilat)	,0000	,0000	,0000	,0000	
	N	139	111	27	135	139

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

a No se puede calcular porque al menos una variable es constante.

Tabla 20: Correlación entre los distintos métodos para calcular el filtrado glomerular (Página 167)

### Correlaciones

		DTPA	eFG HUGE
Correlación de Pearson	FG DTPA	1,000	,611
	eFG HUGE	,611	1,000
Sig. (unilateral)	FG DTPA	.	,000
	eFG HUGE	,000	.
N	FG DTPA	136	136
	eFG HUGE	136	136

Tabla 21 A: Correlación eFG HUGE – FG DTPA (Página 168)

**ANOVA <sup>b</sup>**

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	54078.271	1	54078.271	64.978	,000 <sup>a</sup>
Residual	90715.939	134	832.256		
Total	144794.210	135			

a. Variables predictoras: (Constante),e FG HUGE

b. Variable dependiente: FG DTPA

Tabla 21 B: ANOVA eFG HUGE – FG DTPA (Página 168)

**Coeficientes <sup>a</sup>**

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	Sig.	IC B al 95 %	
	B	Error típ.	Beta		Límite inferior	Límite superior
(Constante)	9,512	11,760		,421	-8,902	13,806
FG HUGE	1,092	,136	,611	,000	,824	1,361

a.Variable dependiente: FG DTPA

Tabla 21 C: Coeficientes recta de regresión eFG HUGE – FG DTPA (Página 168)

<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>
Edad (años)	42	35	87	67,14	14,337
Urea (mg/dL) año -4	33	30,00	230,00	97,6061	52,76951
Creatinina (mg/dL) año -4	33	,60	6,90	2,4152	1,43508
Hematocrito (%) año -4	33	26,00	51,70	38,0121	5,79767
Albumina (g/dL) año -4	20	3,00	4,80	4,1450	,42361
Urea año -3	32	26,00	175,00	106,8125	38,13172
Creat. año -3	32	1,10	8,60	2,7469	1,37042
Hto. año -3	32	32,00	46,30	37,8500	3,60716
Alb. año -3	22	3,00	5,00	4,1909	,42863
Urea año -2	41	36,00	200,00	107,9024	37,97684
Creat. año -2	41	,60	7,40	2,8000	1,23148
Hto. año -2	41	27,10	45,30	36,7122	4,49367
Alb. año -2	34	2,40	5,10	4,0941	,56672
Urea año -1	41	44,00	259,00	127,9268	43,77179
Creat. año -1	41	1,40	7,00	3,3524	1,29692
Hto. año -1	41	27,70	48,20	36,0854	4,64330
Alb. año -1	37	3,00	4,90	4,1649	,36226
Urea pre-diálisis	40	89,00	279,00	159,7000	46,52278
Creat pre-diálisis	40	2,50	9,40	4,7653	1,78306
Hto pre-diálisis	40	24,10	43,20	34,0620	4,26122
Albúmina pre-diálisis	36	2,40	5,30	4,0500	,56745

Tabla 22: Datos descriptivos de edad y valores de urea, creatinina, hematocrito y albúmina de los sujetos antes de diálisis (pre-dialisis) y anualmente cada 4 años previos (-4)(-3)(-2)(-1)

(Página 172)

<b>HUGE valor medio</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>
HUGE año -4	33	-6,00	22,56	4,7785	6,94363
HUGE año -3	32	-5,28	15,65	5,9768	4,87874
HUGE año -2	41	-5,22	17,67	6,3177	4,86613
HUGE año -1	41	-1,27	26,84	8,8821	5,65830
HUGE pre-diálisis	40	4,68	27,58	13,1898	5,79130

Tabla 23: Valores medios de HUGE en los pacientes en diálisis desde 4 años

(Página 173)

Tabla 24 A: Correlación entre los valores de HUGE en el tiempo.

		HUGE	Tiempo
Correlación de Pearson	HUGE	1,000	<b>,930</b>
	Tiempo	<b>,930</b>	1,000
Sig. (unilateral)	HUGE	.	,011
	Tiempo	,011	.
N	HUGE	5	5
	Tiempo	5	5

Tabla 24 B: ANOVA de la correlación HUGE – Tiempo

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	38,678	1	38,678	19,137	<b>,022(a)</b>
Residual	<b>6,063</b>	3	2,021		
Total	44,742	4			

a Variables predictoras: (Constante), Tiempo

b Variable dependiente: HUGE

Tabla 24 C: Coeficientes de ajuste de la Recta de Regresión Lineal HUGE - Tiempo

Modelo ajuste Recta	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandar	t	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
	B	Error típ.	Beta	Límite inferior	Límite superior	Beta	Error típ.
(Constante)	3,88340	1,101		3,526	,039	,379	7,388
Tiempo	1,96668	,450	,930	4,375	,022	,536	3,397

a Variable dependiente: HUGE

