

TESIS DOCTORAL

Título de la tesis doctoral: Proceso fisiológico de envejecimiento renal en el muy anciano.

Doctorando: Carlos Guido Musso

Pasaporte: 20025215 N

Director: Prof. Dr. Juan Florencio Macías Núñez

Departamento: Medicina

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

INFORMA

Que la Tesis realizada en esta Universidad por D. Carlos Guido Musso con el título “Proceso fisiológico de envejecimiento renal en el muy anciano”, 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 encargado de juzgarla.

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

Salamanca a 3 de enero de 2011

Prof. Dr D. Juan Florencio Macías Núñez

Dedicado a mis padres Anita y Carlos, a mi esposa Paula y mis hijos Victoria y Guido por todo su amor y apoyo.

AGRADECIMIENTOS

Siento la imperiosa necesidad de expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización del presente trabajo de investigación, y asimismo pido mis más sinceras disculpas si a alguien olvido mencionar.

Me gustaría comenzar dándole las gracias a mis compañeros de profesión del Hospital Italiano de Buenos Aires y del Centro Médico Agustín Rocca que han contribuido al reclutamiento y seguimiento de las personas estudiadas en el presente trabajo:

Juliana Reynaldi, Carolina Aparicio, Diego Serra, Hernán Michelángelo, Gastón Perman, Norma Pangre y Mario Ormachea.

A mis colegas Joaquín Álvarez Gregori y Bernardo Martínez por su inestimable ayuda en la confección de este trabajo de investigación.

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.

También mi reconocimiento a D^a Estrella Muñoz García, secretaria del Departamento de Medicina, por su ayuda en orientarme en los requisitos administrativos.

No quisiera olvidarme de expresar mi gratitud a D^o Roberto Kaplan, profesor de Geriátría de la Universidad de Buenos Aires, D^o Ricardo Jáuregui, Vide-Director Médico del Centro Médico Agustín Rocca del Hospital Italiano, D^o Alberto Bonetto Coordinador de Investigación Geriátrica del Centro Médico Agustín Rocca del Hospital Italiano por su constante estímulo a mis tareas de investigación.

A la Dra. D^a Carmen García Iglesias, por su inmenso afecto, amplio conocimiento geriátrico e intensa labor asistencial, los cuales han sido modelo y estímulo de gran valor para mí.

Deseo también expresarle mi agradecimiento a mi esposa Paula Andrea Enz y mis hijos Victoria Paula Musso Enz y Guido Mateo Musso Enz por su afecto y comprensión debido a las horas que mi labor ha restado a nuestra vida familiar.

A España, mi segunda patria, cuya riquísima y fascinante cultura llevo en el alma.

Para concluir, a mi tutor, maestro y gran amigo el Profesor Dr. D° Juan Florencio Macías Núñez, quien ha sabido infundir en mí “los tónicos de la voluntad”, conocimientos, y espíritu crítico, necesarios para transitar los apasionantes caminos de la investigación.

A todos, muchas gracias.

INDICE

| | |
|-------------------------------------------------|----|
| Introducción General | 9 |
| Conceptos de fisiología renal..... | 12 |
| El filtrado glomerular..... | 12 |
| Evaluación clínica del filtrado glomerular..... | 17 |
| Aclaramiento de creatinina..... | 20 |
| Función tubular..... | 28 |
| Túbulo proximal..... | 28 |
| Asa de Henle..... | 29 |
| Túbulo conector..... | 30 |
| Túbulo colector..... | 31 |
| Conceptos de envejecimiento renal..... | 35 |
| Cambios anatómicos..... | 35 |
| Cambios glomerulares..... | 35 |
| Cambios túbulo-intersticiales..... | 40 |
| Introducción al estudio..... | 46 |
| Objetivo | 47 |
| Diseño del estudio..... | 48 |

| | |
|-------------------------------|-----|
| Protocolo I..... | 53 |
| Etapa I..... | 55 |
| Etapa II..... | 58 |
| Etapa III..... | 62 |
| Protocolo II..... | 65 |
| Protocolo III..... | 70 |
| Análisis Estadístico..... | 74 |
| Consideraciones Éticas..... | 75 |
| Resultados..... | 76 |
| Discusión..... | 112 |
| Limitaciones del estudio..... | 127 |
| Conclusión..... | 128 |
| Bibliografía..... | 132 |
| Anexo I..... | 143 |
| Anexo II..... | 144 |

INTRODUCCIÓN GENERAL

Aun en la actualidad los límites que separan los cambios considerados propios del envejecimiento normal y aquellos acarreados por las enfermedades de alta prevalencia en la vejez siguen sin ser del todo claros, de modo que muchas modificaciones que hoy son consideradas como propias del envejecimiento normal, podrían en un futuro ser vistas como entidades patológicas propias de la senectud (1,2).

Es por esta razón que el estudio de la fisiología de las personas sanas muy ancianas, es decir de edad mayor o igual a 75 años, constituye una excelente oportunidad para poder comprender mejor los límites que separan la vejez normal de las patologías seniles. Sin embargo, la fisiología de este subgrupo de personas muy ancianas ha sido poco estudiada.

Es de esta forma que ya se ha aprendido que el proceso de envejecimiento trasciende el concepto de simultáneo y global, y que en realidad se trata de un fenómeno complejo producto de una multiplicidad de procesos que se van desarrollando asimétricamente en los distintos órganos de un individuo e incluso en los diversos tejidos de un mismo órgano (3).

La esencia misma del proceso de envejecimiento consiste en la pérdida de la *complejidad*. Los sistemas biológicos funcionan en virtud de una fina coordinación entre sus múltiples sistemas constitutivos o microsistemas. Esta coordinación entre sistemas o *complejidad* hace a los organismos flexibles y capaces de adaptarse a los cambios ambientales (4). La vejez debilita a los microsistemas que integran a

un organismo, así como a la coordinación existente entre ellos, minando así la *complejidad* del organismo, tornándolo entonces frágil y vulnerable. Por esta razón, los ancianos pueden funcionar normalmente en condiciones de estabilidad, pero les cuesta adaptarse a situaciones de cambio, de modo que noxas aparentemente pequeñas (clima caluroso, etc.) pueden conducirlos a situaciones clínicamente severas (hipovolemia, etc.) (3-5).

Uno de los órganos que más cambios sufre con el envejecimiento, y cuyo abordaje para estudio resulta relativamente sencillo, es el riñón. Por estas razones, este órgano se ha transformado en un excelente modelo clínico para el estudio del proceso de senescencia.

Por otra parte, se ha documentado que la fisiología renal de los ancianos sanos difiere significativamente de aquella de los jóvenes sanos. Sin embargo, poco se sabe respecto de la fisiología renal del muy anciano, a excepción del hecho de que su filtrado glomerular se reduce a niveles de alrededor de 50 ml-minuto (3).

Por tal motivo decidimos describir tanto los aspectos previamente inexplorados de la función glomerular, tal como es el caso de la reserva renal, como diversos parámetros de la función tubular proximal, del asa de Henle, y tubular distal, en voluntarios muy ancianos sanos.

En el presente trabajo de investigación se expondrán y discutirán los datos obtenidos respecto del *proceso fisiológico de envejecimiento renal en el muy anciano*, y a fin de poder relatar en forma más comprensible los hallazgos realizados, antes de hacerlo, se revisarán primero los conceptos centrales de la fisiología renal del joven, y luego las características principales del envejecimiento renal.

Conceptos de Fisiología Renal

El Filtrado Glomerular

La filtración es una de las funciones renales junto con la secreción, la reabsorción, y la excreción urinaria de diversas sustancias (6). La estimación del filtrado glomerular es una parte esencial de la evaluación funcional renal desde el momento que éste es el resultado de la suma del filtrado individual de cada una de las 800.000 nefronas con la que cuenta cada riñón, las cuales constituyen la masa renal funcionante (7). De ahí que la medición del filtrado renal sea utilizada como parámetro estimativo de la severidad del deterioro de este órgano en la enfermedad renal (8).

Como sucede en otros territorios capilares, el movimiento de fluidos a través del glomérulo está regido por las leyes de Starling, siendo éste determinado por una combinación de factores: la permeabilidad neta de la pared del capilar glomerular, el gradiente de presión hidrostática y el gradiente de presión oncótica entre el capilar y la cápsula de Bowman. La siguiente fórmula resume lo antes expresado (7,9):

$$FG: LpS [(P_{cg} - P_b)] - s [(\Pi_p - \Pi_b)]$$

Donde,

FG: filtrado glomerular

L_p : es la porosidad de la pared capilar

S : es la superficie disponible para la filtración

s : coeficiente de reflexión de proteínas través de la pared capilar (permeabilidad total = 0, e impermeabilidad total: 1)

P_{cg} : presión hidrostática del capilar glomerular

P_b : presión hidrostática del espacio de Bowman

$P_{cg} - P_b$: diferencia de presión hidrostática

Π_p : presión oncótica plasmática

Π_b : presión oncótica de la cápsula de Bowman

$\Pi_p - \Pi_b$: diferencia de presión oncótica

Dado que:

El filtrado es prácticamente libre de proteínas ($\Pi_b = 0$), y que

$s = 1$,

Resulta entonces que la forma simplificada de la formula de filtración glomerular es:

$$FG = L_p S [(P_{cg} - P_b - \Pi_p)]$$

Así por ejemplo, la reducción del filtrado glomerular que se observa en la enfermedad renal, se debe fundamentalmente a la

reducción de la superficie de filtración secundaria al daño de las unidades glomerulares (7,10).

Los capilares glomerulares están interpuestos entre la arteriola aferente y la arteriola eferente. En consecuencia la presión hidrostática del capilar glomerular está determinada por tres factores principales: la presión aórtica de perfusión renal, la resistencia arteriolar aferente (la cual determina el grado de presión aórtica que se transmite al glomérulo) y la resistencia arteriolar eferente. Diversos factores pueden modular el diámetro de estas arteriolas: el balance túbulo-glomerular, la angiotensina II, la noradrenalina, y las prostaglandinas intra-renales. La angiotensina II estimula la contracción de ambas arteriolas a predominio de la eferente, la noradrenalina estimula la contracción de ambas arteriolas por igual, y ambas sustancias estimulan la liberación de las prostaglandinas intra-renales (prostaglandina E, etc.), que con su efecto vasodilatador sobre ambas arteriolas, funcionan como un mecanismo de contrabalanceo de los mediadores vaso-activos, y viceversa (7,11-12)

El hecho de que variaciones de la presión arterial no se traduzcan en grandes cambios en el filtrado glomerular, de modo que el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular se mantienen casi constantes dentro de un rango relativamente amplio de presión arterial renal, se debe precisamente a los cambios que se suscitan en la resistencia pre-capilar. Este fenómeno es conocido como *autorregulación de flujo renal*. Así vemos que una reducción en el diámetro de la arteriola aferente cuando la presión de perfusión se eleva previene la transmisión de esta elevación de la presión al

glomérulo, evitando así un cambio significativo en la presión hidrostática del capilar glomerular, y por consiguiente en el filtrado glomerular. Por el contrario, el filtrado glomerular puede ser mantenido a expensas de una dilatación del diámetro de la arteriola aferente cuando la presión de perfusión cae (7,11-12).

Otro rol muy importante de la angiotensina II respecto del filtrado glomerular es el siguiente: cuando la perfusión renal cae, situación en la cual el sistema renina-angiotensina se activa, actúa sobre la circulación glomerular la angiotensina II, la cual por un lado mantiene la presión hidrostática del capilar glomerular mediante la estimulación de la vasoconstricción arteriolar, mientras que por el otro lado, al estimular una mayor vasoconstricción de la arteriola eferente que de la aferente, termina haciendo que aumente la fracción de filtración, es decir la proporción filtrada del plasma que perfundió al glomérulo(7,9).

Como antes se mencionara, el filtrado glomerular se ve influenciado también por el *balance túbulo-glomerular*. Éste consiste en el siguiente fenómeno: cuando el volumen filtrado a nivel glomerular alcanza el sector final del asa ascendente gruesa de Henle, más precisamente la zona denominada *mácula densa*, sus células, provistas de un co-transportador apical NaK2Cl, censan las fluctuaciones urinarias de cloro (sodio), de modo que si una reducción del filtrado glomerular reduce la llegada de cloro (sodio) a la *mácula densa*, entonces se inicia una respuesta local (mediada por la liberación de adenosina u óxido nítrico) que conduce a una dilatación de la arteriola aferente con el consiguiente aumento de la presión hidrostática del capilar glomerular y aumento del filtrado. Por el

contrario, un incremento en el filtrado glomerular determina el arribo de una mayor concentración de cloro (sodio) a la mácula densa, una supresión de la liberación de los autacoides vasodilatadores antes mencionados, con la consiguiente constricción de la arteriola aferente y caída del filtrado glomerular. Es así como este balance túbulo-glomerular no sólo mantiene constante el filtrado glomerular, sino también el flujo tubular distal (7,13).

Evaluación Clínica del Filtrado Glomerular

La evaluación clínica del filtrado glomerular (FG) se basa en el concepto de aclaramiento: dado un polímero de fructosa (inulina o polifrufrutosan) que normalmente no está endógenamente presente en los seres humanos, portador de las siguientes propiedades:

- 1- capaz de alcanzar concentraciones plasmáticas estables
- 2- filtrable libremente a nivel glomerular
- 3- No reabsorbible, ni secretable ni metabolizable por parte del riñón

Dadas estas propiedades, la inulina filtrada = la inulina excretada = concentración urinaria de inulina x flujo urinario (V)

, es decir

$FG = [inulina\ urinaria\ x\ V] / inulina\ sérica = aclaramiento\ de\ inulina$

Dicho aclaramiento de inulina representa el volumen de plasma aclarado de inulina por unidad de tiempo por parte del riñón, y constituye entonces la “prueba de oro” para la determinación del filtrado glomerular (7,14-17).

Sin embargo, el aclaramiento de inulina es una prueba dificultosa, pues requiere inicialmente la infusión de una dosis de

carga, y luego el suministro, durante un tiempo prudencial, de una dosis de mantenimiento mediante una bomba de infusión continua de una precisión adecuada, a fin de lograr una distribución homogénea de la sustancia infundida por los diversos compartimientos corporales. Además, debe luego obtenerse por lo menos dos o tres valores de aclaramiento minutado de inulina a fin de calcular un valor promediado, y por ende más exacto.

Por todo lo antes mencionado se entiende que el tiempo y el recurso que insume este procedimiento son elevados (14-17).

Existen otros métodos capaces de medir el filtrado glomerular con bastante precisión basados en radioisótopos: Cr-etilendiaminatetra-ácido acético marcado (Cr^{51} -EDTA), tecnecio-radiomarcado DTPA (Tc-DTPA) o I-iodotalamato (17). Un problema con estos métodos es la radioactividad que emiten al paciente, que si bien para un adulto se trata de una dosis de radioactividad equivalente a la que suministra un procedimiento radiográfico habitual, no dejan de significar cierto grado de exposición a la radiación: en especial para ciertas zonas corporales como es el caso de la vejiga y las gónadas, como consecuencia de la concentración de la orina con material radiactivo a nivel de la región hipogástrica, o para subgrupos especiales, como es el caso de mujeres en edad fértil o pacientes con requerimiento de estudios repetitivos (dosis radiactiva acumulativa) (17,18).

Otras técnicas empleadas para la medición del aclaramiento renal se basan en el uso de sustancias como el iodotalamato o el iohexol, las cuales poseen todos los atributos necesarios para ser buenos marcadores del filtrado glomerular. Si bien la dosis utilizada suele ser más baja que la empleada en la realización de estudios radiocontrastados convencionales, y por ende son de menor riesgo de nefrotoxicidad, son sin embargo sustancias capaces de desencadenar reacciones anafilácticas en personas alérgicas al yodo (16-18).

Otro de los marcadores que puede emplearse para evaluar el filtrado glomerular es la cistatina C, la cual consiste en un polipéptido no glicosilado, miembro de la super-familia de los inhibidores de la cistein proteinasa, que se encuentra codificada en un gen presente en la mayor parte de las células nucleadas. Su ritmo de producción parece ser independiente de la masa corporal, las enfermedades inflamatorias y malignas. La cistatina C filtra libremente a nivel glomerular, para ser luego completamente reabsorbida y metabolizada a nivel tubular proximal. Dado que su concentración urinaria es muy baja, no puede ser utilizada para medir el filtrado glomerular mediante medición de su aclaramiento plasmático. Su valor sérico normal en jóvenes sanos se encuentra en el rango 0.7-1.57 $\mu\text{g/ml}$. Se ha demostrado que constituye un marcador de filtrado glomerular superior a la creatinemia. Sin embargo, algunos factores, tales como edad avanzada, sobrepeso, género masculino, alta talla y tabaquismo pueden elevar sus niveles séricos (17,18)

Aclaramiento de creatinina

Se ha decidido comentar el *aclaramiento de creatinina* como método clínico de medición del filtrado glomerular, precisamente al final de la presentación de estos métodos, a fin de darle un tratamiento más minucioso, por ser justamente una variante de éste método el utilizado para la determinación del filtrado glomerular en el presente estudio, método elegido precisamente por basarse en el manejo renal de la creatinina, uno de los parámetros fisiológicos a evaluar por parte de esta investigación.

Como antes se mencionara, pese a que el aclaramiento de inulina constituye la “prueba de oro” para la determinación del filtrado glomerular, se trata de un estudio demasiado caro y engorroso para su uso en la evaluación de pacientes. Por dicho motivo el método más empleado en la práctica clínica es el aclaramiento endógeno de creatinina (7,17-18).

La creatinina (2-amino-1.5-dihidro-1-metil-4H-imidazol-4-1), es una pequeña molécula cuyo peso molecular es 113 Da, la cual no se liga a proteínas séricas, y proviene del metabolismo de la creatina y la fosfocreatina en el músculo esquelético (17,18).

En adultos sanos la creatininemia normal es de 0.8-1.3 mg/dl en hombres y de 0.6-1 mg/dl en mujeres (dado que éstas poseen menor masa muscular) (7). Es importante destacar que, dado que la masa muscular se reduce en los ancianos (fenómeno conocido como *sarcopenia*), la creatininemia de éstos no refleja la reducción del filtrado glomerular senil (fenómeno al que se volverá a hacer

referencia más adelante). Por otra parte, una dieta hipercárnica (fuente de creatina y fosfocreatina) puede traducirse en niveles relativamente más elevados de creatininemia, así como el pasar de una dieta vegetariana a una cárnica puede significar un ascenso de la creatininemia del orden del 15% (7,18)

Tal como sucede con la infusión de inulina, la creatinina posee una concentración plasmática estable, filtra libremente a nivel glomerular, casi nunca es reabsorbida, ni sintetizada, ni metabolizada a nivel renal, y es excretada fundamentalmente a través de este órgano (7,19).

Estas características de la creatinina permiten utilizarla como marcador del filtrado glomerular, y evitar así el uso de aquellos métodos basados en la infusión de sustancias exógenas y en algunos casos potencialmente tóxicas (17).

Con respecto a la pretendida no reabsorción tubular de la creatinina, ha sido documentado en experimentos en ratas y perros que la creatinina puede ser reabsorbida en el contexto de un flujo tubular extremadamente bajo. En humanos, se ha demostrado que esta sustancia es reabsorbida en adultos deshidratados, bebés prematuros, neonatos y ancianos sanos (20-22)

El aclaramiento de creatinina consiste entonces en la medición de la cantidad de creatinina depurada del plasma por unidad de tiempo, por parte del riñón, siendo su expresión en fórmula la siguiente (7,17-18):

Aclaramiento de creatinina = [creatinina urinaria x V] / creatinina sérica

El aclaramiento de creatinina depende no sólo del filtrado glomerular de la persona, sino también de la ingesta proteica, así por ejemplo un ingesta mayor a 1 gramo/kg/día determina un aumento en el aclaramiento de creatinina respecto de una situación de ingesta hipocárnica (7,17).

El valor del aclaramiento de creatinina en jóvenes sanos oscila entre 95 ± 20 ml/min en la mujer y 120 ± 25 ml/min en el hombre. Como antes se mencionara, existe una caída del aclaramiento de creatinina en los ancianos sanos. Si bien algunos estudios han documentado que un tercio de los gerontes no participa de esta caída, algunos autores sugieren que este subgrupo de ancianos, que manejan aclaramientos de creatinina de 90-100 ml/min/1.73 m², podría estar en realidad hiperfiltrando (dieta hiperproteica, etc.) (Figura 1) (7,17,23)

Respecto del ya mencionado fenómeno de la reabsorción tubular renal de la creatinina, se ha postulado que su aparición en situaciones de contracción de volumen se debería al aumento de la presión oncótica de los capilares peritubulares proximales secundario a la contracción de volumen, mientras que su presencia en neonatos, bebés prematuros y ancianos se debería a un aumento en la permeabilidad del epitelio tubular característica de cada uno de estos grupos etarios (20-23).

Estudios fisiológicos en adultos sanos han demostrado que la excreción urinaria de creatinina desciende un 23% en situación de deshidratación y asciende un 23% en situación de rehidratación. Esto ha sido interpretado como un fenómeno secundario a un incremento en la reabsorción neta de creatinina (por aumento de la presión oncótica de los capilares peritubulares proximales) en el primer caso, y a una caída de la misma por dilución de las proteínas séricas en el segundo (23).

Existen otros estudios que avalan la existencia del fenómeno de la reabsorción tubular de la creatinina en ancianos sanos: así por ejemplo, un estudio en el cual se realizó un cociente entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de Cr⁵¹-EDTA en jóvenes y ancianos sanos, mostró que dicho cociente fue mayor a 1 (secreción neta de creatinina) en el grupo joven, e igual o menor a 1 (filtración o reabsorción neta de creatinina respectivamente) en el grupo geronte (23).

En cuanto al fenómeno de la secreción renal de la creatinina, es ampliamente conocido que una cantidad variable de ella es secretada en la orina a nivel tubular proximal por medio de las proteínas de membrana transportadoras de cationes orgánicos. Como consecuencia de este fenómeno, la excreción urinaria de creatinina excede la creatinina filtrada en un 10-20 % en adultos sanos. Esto significa que el aclaramiento de creatinina sobreestima el filtrado glomerular en un 10-20% en esta población (7,9,13). Además, dado que la capacidad secretoria del transportador no se encuentra saturada en situación basal, a medida que se reduce la filtración

glomerular en la insuficiencia renal crónica, aumenta progresivamente la proporción de creatinina secretada, pudiendo ésta llegar a constituir hasta un 35% de la creatinina urinaria excretada, con la consiguiente mayor sobreestimación aún del filtrado glomerular de ser este evaluado mediante aclaramiento de creatinina (23-25).

La cimetidina es un bloqueante de los receptores H₂, que posee la propiedad de competir con la creatinina por su transportador de membrana con el cual la creatinina es secretada a nivel tubular proximal, de modo que una megadosis de cimetidina (1200-1600 mg/día, según el nivel del filtrado glomerular) permite bloquear completamente la secreción de la creatinina, tornando al aclaramiento de creatinina con cimetidina prácticamente equivalente al aclaramiento de inulina: cociente aclaramiento de creatinina con cimetidina / aclaramiento de inulina = 1.1 (26,27). Esto significa entonces que el aclaramiento de creatinina con cimetidina es un buen sustituto del de inulina, pues comparte prácticamente la misma exactitud y es un método mucho más sencillo de realizar.

Existen otras sustancias capaces de bloquear el mecanismo tubular proximal de secreción de creatinina: trimetoprima, pirimetamina y dapsona, pero sólo la cimetidina se utiliza para hacer que el aclaramiento de creatinina alcance mayor precisión (26,28-30).

En cuanto a como se realiza el aclaramiento de creatinina en la práctica, se debe diferenciar entre las siguientes dos formas:

1-El aclaramiento de creatinina de 24 horas, en el que se obtiene una muestra venosa de sangre para la medición de la creatininemia, y

recolección de orina de 24 horas, para la medición del volumen urinario y la creatininuria.

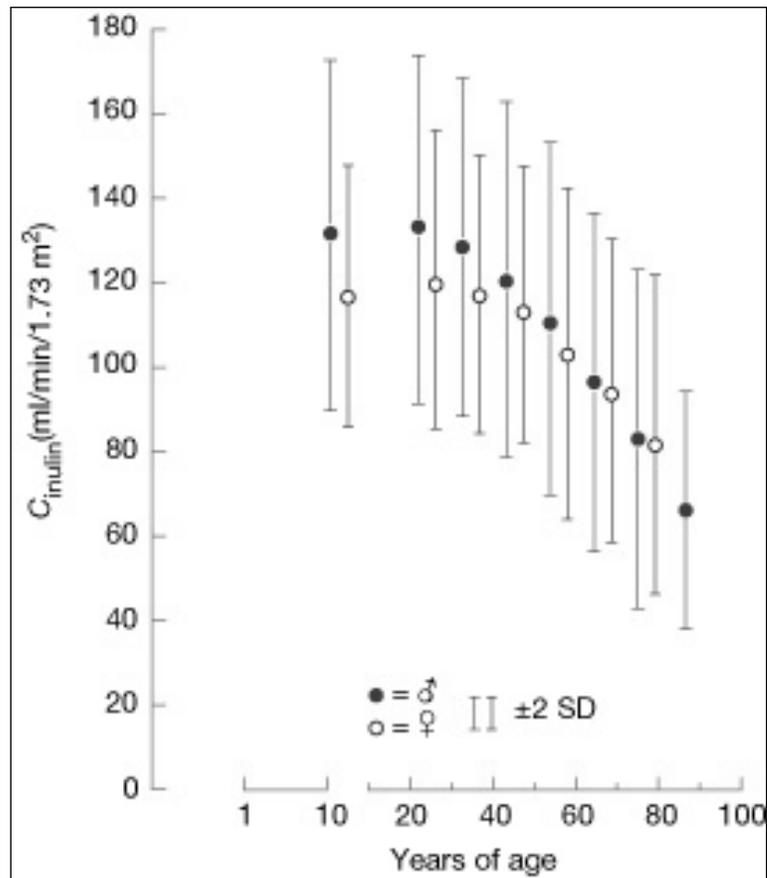
2-El aclaramiento de creatinina minutado, en el que se obtiene una muestra venosa de sangre para la medición de la creatininemia, y recolección de orina de 30-60 minutos, para la medición del volumen urinario y la creatininuria.

En el caso del aclaramiento de creatinina minutado se le indica al paciente inicialmente una sobrecarga oral de agua (20 cc/kg de peso), con reposición de cada volumen miccional emitido, por medio de la ingesta de un volumen equivalente de agua. Esta hidratación induce al voluntario a emitir micciones reiteradas (cada 30- 60 minutos) de cada una de las cuales se obtiene un aclaramiento de creatinina, para la obtención de un valor promedio final (14-15,31-32).

Dada la variabilidad fisiológica que el filtrado glomerular posee en personas sanas de diferente edad y superficie corporal, es que para reducir dicha variabilidad , se recomienda expresar el filtrado glomerular corregido según la magnitud de la superficie corporal, a esta forma de expresarlo se la llama *filtrado glomerular normalizado*. Por convención, se sugiere realizar esta corrección para una superficie corporal de 1.73 m². Esta forma de expresar el filtrado glomerular se basa en el principio de que éste aumenta en forma lineal al aumento de la superficie corporal, de modo que el valor corregido del filtrado no debiera alterarse mayormente con el incremento de la superficie corporal. La obesidad, y la anasarca, pueden subestimar el valor del filtrado glomerular corregido, mientras que la caquexia puede

sobreestimarlos. Debido a esto, algunos autores han propuesto no utilizar el peso, sino la talla para su cálculo (17).

Figura 1: Evolución del filtrado glomerular medido mediante aclaramiento de inulina a lo largo de la edad (Fuente: Macías Núñez JF, López Novoa J. Physiology of the healthy aging kidney. En Macías Núñez JF, Cameron S, Oreopoulos D (Eds). The aging kidney in health and disease. New York. Springer. 2008: 93-112



Función Tubular

A continuación describiremos las funciones principales que se llevan a cabo en los distintos segmentos tubulares.

a) Función Tubular Proximal:

Este sector consta de una porción contorneada y otra lisa. En la primera se realiza la reabsorción de sodio (60%), merced a un gradiente de concentración a favor de la misma generado por una bomba (Na-K ATP-asa) baso-lateral, y junto con él (co-transporte) también se reabsorbe glucosa, aminoácidos, pequeñas proteínas, calcio, fósforo, magnesio, cloro, potasio y bicarbonato (acidificación proximal) (6).

El sodio pasa inicialmente al interior de la célula tubular (el cual posee una baja concentración de sodio gracias a su constante extrusión hacia el intersticio por parte de la ya mencionada bomba Na-K ATP-asa). Luego parte del sodio reabsorbido pasa al espacio basal y paracelular donde contribuye a la reabsorción de agua como ya se explicará a continuación (6,7).

El agua se reabsorbe (60-80% de la filtrada) al seguir ésta al sodio reabsorbido hasta el espacio basal-paracelular, desde donde al aumentar la presión hidrostática, terminan pasando (agua y sodio) al intersticio peritubulares donde se encuentran los capilares que concretarán su reabsorción. Agua y solutos son atraídos hacia estos vasos merced a su presión oncótica de dichos capilares peritubulares,

la cual se encuentra incrementada luego de haberse concentrado las proteínas capilares merced al agua filtrada hacia la cápsula de Bowman a nivel glomerular (6).

De lo antes mencionado se desprende que el transporte a nivel tubular proximal es iso-osmótico respecto del plasma, pues se recuperan sincrónicamente 300 mOsm de solutos por cada litro de agua reabsorbido (Figura 2) (7,33).

En este sector tubular también se reabsorbe urea y se secreta ácido úrico y potasio (*pars recta*) desde el intersticio peritubular, lo cual da lugar al fenómeno de recirculación, el cual contribuye a la generación de una parte de la tonicidad medular (6,34-37)

b) Asa de Henle:

Este segmento se divide en tres sectores: asa descendente, asa ascendente delgada y asa ascendente gruesa

1- El *asa descendente*: es muy permeable al agua (posee canales estructurales de acuaporina 1) e impermeable a ciertos solutos (sodio, potasio y cloro), sin embargo es muy permeable a la urea (proveniente del intersticio peritubular) gracias a sus canales estructurales UT2. Además, debido a que está rodeada por un medio hipertónico, el agua sale de la luz hacia el intersticio, resultando de ello que su contenido se torna hipertónico llegando a presentar en su extremo inferior una osmolalidad de 1200 mOsm/l (Figura 2) (7,23)

2- El *asa ascendente delgada*: este sector es impermeable al agua y muy permeable al sodio y la urea (por sus canales UT2). En su paso por este segmento ascendente el sodio pasa de la luz tubular al intersticio (por simple gradiente de concentración) contribuyendo así a su reabsorción (Figura 2) (6-7,23).

3- El *asa ascendente gruesa*:

Este segmento es impermeable al agua y la urea, pero permeable al sodio por poseer un transportador apical NaK2Cl (que como lo indica su nombre co-transporta junto con el sodio, al potasio y al cloro), y cuyo gradiente está dado por la existencia de una bomba Na-K AT-Pasa baso-lateral. Esto determina que en este sector se reabsorba un 40% del sodio filtrado a nivel glomerular, y que se produzca una orina hipotónica, por lo cual se considera que es el sector de la nefrona donde se genera el aclaramiento de agua libre. Es así que la osmolalidad de la orina al final de este segmento es de alrededor de 100 mOsm/l. Por otra parte, es el mismo mecanismo que contribuye a generar la concentración de sodio a nivel medular, y por ende es el motor impulsor del llamado mecanismo de contracorriente generador de la hipertonicidad medular (Figura 2). Además, en este segmento se reabsorben cationes divalentes (calcio y magnesio) por vía paracelular (6-7,23,34)

c) Segmento Conector: Se encuentra en la transición entre el asa ascendente gruesa de Henle con el túbulo colector, de lo cual deriva su nombre. En este segmento continúa la reabsorción de sodio,

mediante un transportador apical llamado NaCl, cuyo gradiente favorable a la reabsorción de sodio le es otorgado por una bomba Na-K ATP-asa baso-lateral. Además, en este segmento se reabsorbe magnesio y se secreta calcio, e igual que el segmento anterior, es impermeable a la urea, y lo mismo que el siguiente (colector), posee la capacidad de reabsorber agua libre en forma regulable por estímulo de la vasopresina (6, 23).

d) Túbulo Colector

Este es un sector en el que se reabsorbe aproximadamente un 3-5% del sodio filtrado, a través de canales de sodio ubicados en el polo apical de las células tubulares, gracias a un gradiente de concentración generado por una bomba Na-K ATP-asa baso-lateral (esta bomba ingresa además potasio a la célula).

El ingreso de sodio (catión) a la célula torna a la superficie luminal relativamente negativa respecto de la superficie intracelular. Simultáneamente, el potasio intracelular es secretado hacia la luz, a través de un canal de potasio, siguiendo un gradiente eléctrico y químico: el primero producto de la electronegatividad luminal (gradiente eléctrico) y el segundo producto de la elevada concentración de potasio intracelular por el accionar de la bomba baso-lateral (gradiente químico). Todo este mecanismo antes mencionado se intensifica en presencia de aldosterona sérica, la cual estimula el aumento del número y la función de los canales de sodio,

potasio y bomba Na-K ATP-asa de las células principales de este segmento (6,34-38).

En este sector existe también, la capacidad de reabsorber potasio, la cual se incrementa en situaciones de depleción, y se reduce en situaciones de exceso de este catión. Este sistema depende de una bomba apical H-K ATP-asa de las células intercalares del colector medular, las cuales incorporan potasio y secretan protón hacia la luz (23).

En este sector tubular, también se secretan protones (H⁺) (células intercalares) por medio de la bomba H⁺ ATPasa del polo apical, cuya función se ve estimulada por la aldosterona, la cual también estimula la síntesis de amonio (túbulo proximal) y su secreción a nivel de los túbulos colectores, contribuyendo así al proceso de acidificación distal (6,38).

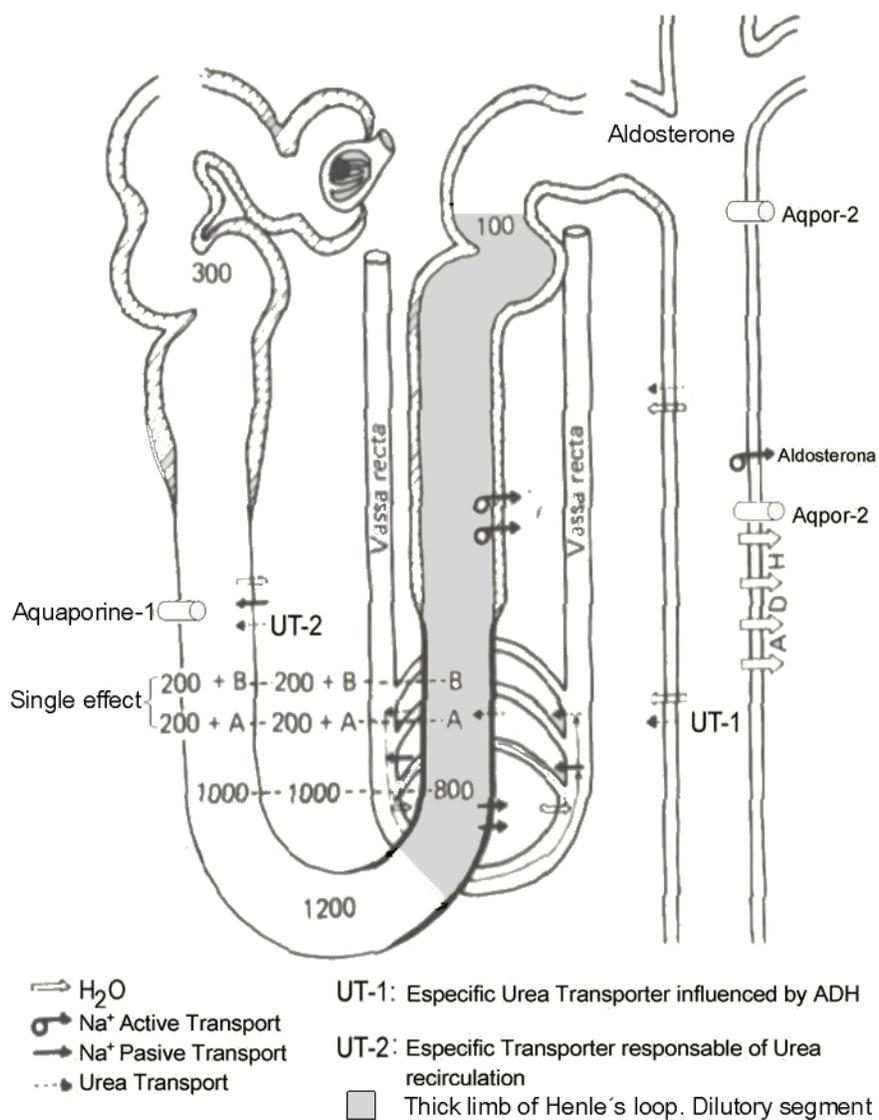
Con respecto al agua, este sector es en principio impermeable a ella. Sin embargo, en presencia de vasopresina sérica, se estimula el agregado de canales de agua regulables (acuaporina 2) desde el citoplasma a la superficie apical de las células tubulares (principales). Este fenómeno, sumado a la presencia de un canal de agua estructural (acuaporina 1) en el polo capilar de estas células, más la hipertonicidad medular, estimulan la reabsorción de agua en los colectores (TC de agua) (Figura 2) (34,39).

El trayecto inicial del colector es impermeable a la urea, de modo que a nivel del colector medular, y como consecuencia de lo antes mencionado, la concentración luminal de urea es elevada. Sin

embargo, el segmento más profundo del colector es permeable a la urea (por la presencia de canales de urea UT1 y UT2, siendo sólo el primero de ellos regulable por vasopresina), de modo que a este nivel comienza a difundir la urea pasivamente hacia el intersticio (Figura 2) (7).

La hipertonicidad medular antes mencionada es generada principalmente por el sodio reabsorbido a nivel del asa ascendente gruesa de Henle, más la urea recirculada desde el colector medular hacia el asa descendente de Henle, y el potasio recirculado desde el asa ascendente gruesa de Henle a la *pars recta* del túbulo proximal. Por otra parte, mientras que la hipertonicidad es generada por los mecanismos antes mencionados, su mantenimiento está propiciado por las características particulares de la circulación medular: lentitud de flujo y similitud de osmolalidad de los vasos medulares con el intersticio circundante (Figura 2) (34,39-40).

Figura 2: Representación de la nefrona. La zona sombreada corresponde al asa ascendente de Henle, cuya función disminuye en la vejez. (Gentileza del Prof. Dr. Juan Florencio Macías Núñez)



Conceptos sobre Envejecimiento Renal

Cambios Anatómicos

Desde el punto de vista *anatómico* el riñón disminuye progresivamente su peso, pudiendo llegar a perder hasta un 30 % del mismo en el lapso comprendido entre los 30 a los 90 años de edad (41,42). Esta pérdida de masa renal pareciera afectar más a la corteza renal que a la médula. Alrededor de la mitad de las personas de al menos cuarenta años de edad posee ya uno o más quistes renales adquiridos (43,44). Paralelamente se van desarrollando cicatrices en distintas partes de su superficie, las cuales no producen deformación calicial alguna, característica que permite diferenciar claramente a las cicatrices seniles de aquellas originadas por procesos pielonefríticos, las cuales presentan características opuestas a las mencionadas (45).

Cambios Glomerulares

A *nivel glomerular* se instala un proceso de gloméruloesclerosis, el cual se inicia aproximadamente a los 30 años de edad, produciendo una pérdida progresiva de unidades glomerulares, las cuales terminan siendo reemplazadas por material hialino (pudiéndose llegar a perder hasta un 25 % de la dotación glomerular) (47,48), junto a la aparición de una expansión de la matriz y células mesangiales (esclerosis mesangial) y a un engrosamiento de la membrana basal glomerular. Smith et al. Han propuesto la siguiente fórmula para diferenciar la

glomérulosclerosis senil, de aquella secundaria a enfermedad renal: en la variante senil el número de glomérulos esclerosados es menor al número obtenido como resultado de la siguiente fórmula (43):

$$\text{Edad del paciente} / 2 - 10$$

La causa de este proceso es desconocida, aunque se ha postulado que los cambios vasculares / isquémicos propios del envejecimiento, y que describiremos a continuación, estarían implicados en su aparición (43).

Además se han documentado algunos factores que empeoran la glomérulosclerosis senil (49): Sobrealimentación, dieta hiperproteica, exceso de sal en la dieta, andrógenos, sexo masculino, ablación renal parcial, irradiación renal, suplementos tiroideos, y timectomía.

En cuanto a las células que conforman la cara visceral de la cápsula de Bowman (podocitos) presentan fusión de sus pies, conformando así una nueva estructura a la que se designa *membrana podocitaria*. A raíz de estos cambios el número total de poros glomerulares disminuye, pero alcanzando los remanentes mayor tamaño. Por otra parte, estos poros, al disminuir los proteoglicanos glomerulares, poseen menor número de cargas aniónicas, de modo que disminuye la capacidad eléctrica de los mismos para repeler las proteínas plasmáticas (aniones). La concomitancia de estos fenómenos, darían como resultado que los ancianos puedan presentar normalmente rangos leves de proteinuria (50-54).

En cuanto a las células que integran la cara parietal de la cápsula de Bowman, éstas adquieren un aspecto similar al de las

células del túbulo proximal, fenómeno designado como *tubulización*. Éste se produciría como una respuesta adaptativa a la proteinuria senil, ya que a raíz de su presencia, participan en su reabsorción no sólo el túbulo proximal sino también las células parietales glomerulares (50).

A nivel vascular renal se detectan los siguientes cambios (23,51-56):

- Esclerosis arterial, la cual consiste en el engrosamiento de la pared arterial (secundaria a engrosamiento de sus tunicas muscular e intimal) y el consiguiente estrechamiento de su luz

- Reducción en el número de capilares de la red glomerular, asociado a un engrosamiento de las membranas basales de los mismos.

- Fibroplasia intimal, la cual consiste en acumulación de colágeno o fibrosis en la íntima arterial, con acumulación de múltiples capas de fibroplasia intimal. Este proceso torna rígidas a las arterias, de modo que la onda del pulso se transmite en forma anormal hacia los vasos distales.

- Degeneración hialina de las arteriolas aferentes, por exudación desde el plasma de proteínas dentro de la pared arteriolar debido a lesión endotelial y aumento de la presión

- La degeneración glomerular (secundaria a la gloméruloesclerosis) conlleva a la atrofia tanto de la arteriola aferente como eferente. A nivel de la zona yuxtamedular este fenómeno se

acompaña de la formación de un canal directo entre ambos vasos, surgiendo de esta forma un circuito vascular, que por no pasar a través de un glomérulo en su camino hacia la médula, se lo denomina *circulación aglomerular*

-Se ha documentado la formación de microtrombos que contribuyen a la oclusión de las pequeñas arterias. Se especula que este fenómeno podría estar relacionado con una disminución del contenido tisular renal de heparansulfato, con la consiguiente pérdida de sus propiedades anticoagulantes locales.

Los cambios funcionales que acompañan al envejecimiento glomerular son tan importantes como los estructurales y en gran medida secundarios a ellos. Entre los principales se encuentran:

A partir de la pérdida senil de unidades glomerulares comienza a caer el filtrado en forma lineal a razón de aproximadamente 8 ml/min./1,73 m² por década (57,58). Es importante destacar que 1/3 de la población geronte no participa de este proceso (59).

Davies y Shock han demostrado que el aclaramiento de inulina disminuye desde alrededor de 120 ml/min/1.73 m² a los 30 años de edad hasta 65 ml/min/1.73 m² a los 70 años (Figura 1) (23). Este descenso del filtrado glomerular también ha sido documentado mediante aclaramiento de creatinina y de Cr⁵¹-EDTA (23). Si bien, como antes se comentara, los ancianos sufren la reducción del filtrado glomerular inherente a la edad, poseen además una reserva funcional que les permite aumentar dicho filtrado bajo, si algún estímulo apropiado lo exige (por ejemplo: una sobrecarga de aminoácidos),

aunque la magnitud de incremento del filtrado es inferior a la lograda por personas jóvenes ante similar estímulo (60,61).

El flujo sanguíneo renal normal en una persona joven es de alrededor de 1200 ml/min, que corresponde a un flujo plasmático de 660 ml/min. Ambos flujos decrecen con el transcurso de los años, siendo su caída de alrededor de un 53 % entre los 20 y los 90 años de edad. De este modo, el flujo plasmático renal pasa de ser de 600 ml/min en la juventud, a 290 ml/min a los 90 años de edad (23,62-63).

En cuanto a la relación entre el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal, es de alrededor de 0.19 en jóvenes sanos (filtrado glomerular: 125 ml/min / flujo plasmático renal 660 ml/min = 0.19), mientras que es de aproximadamente 0.13 (filtrado glomerular: 70 ml/min / flujo plasmático renal 290 ml/min = 0.24) en ancianos sanos, lo cual significa que el proceso de envejecimiento reduce proporcionalmente más el flujo plasmático renal que el filtrado glomerular, razón por la cual si bien el envejecimiento conduce a una reducción del filtrado glomerular, conlleva a un aumento de la fracción de filtración (23,62-63).

Cabe destacar, además, que con la vejez se altera el reflejo de *autorregulación de la perfusión renal* (62)

Cambios túbulo-intersticiales

Dado que existe una íntima relación entre los túbulos renales y el continuo del intersticio, ambos “compartimientos” pueden ser considerados en conjunto desde el momento que la alteración de uno de ellos conlleva indefectiblemente al compromiso del otro. Son varias las modificaciones estructurales y funcionales observadas a nivel túbulo-intersticial renal con la vejez (23,44-45,54):

- Disminución del volumen, longitud y número de los túbulos renales.

- Atrofia tubular, en sus tres tipos “clásica”: simplificación del epitelio tubular, con engrosamiento de su membrana basal; “endócrina”: simplificación del epitelio tubular con afinamiento de su membrana tubular, y “tiroidización”: dilatación de los túbulos con cilindros hialinos en su luz. Se ha postulado que la proteinuria, producto de las alteraciones estructurales glomerulares, obligaría a los túbulos a hiper-reabsorber las proteínas filtradas, y que este exceso en la incorporación de proteínas provocaría un efecto deletéreo sobre los mismos (44,45).

- Aumento en el número de células inflamatorias (linfocitos y polimorfonucleares) así como una disminución del contenido de proteoglicanos, factores a los que se atribuye la aparición de fibrosis a nivel medular. También se ha postulado que los cambios vasculares / isquémicos propios del envejecimiento determinarían la aparición de atrofia tubular y fibrosis intersticial senil (23).

- El Tm tubular a ciertas sustancias está disminuido, de modo que dichas sustancias se pierden más fácilmente. Tal es el caso de la glucosa. Esta disminución en la capacidad tubular proximal de reabsorber la glucosa puede inducir a falsos diagnósticos de diabetes mellitus si se basa su diagnóstico meramente en la determinación de glucosuria (23,64-65)

- Existe una disminución del número de mitocondrial en las células tubulares del riñón senil, hecho que sumado a la disautonomía del reflejo de autorregulación de flujo, torna muy susceptible a los tómulos renales a desarrollar necrosis tubular aguda, así como también retarda su recuperación (66,67)

- Se observa además un proceso de degeneración grasa en los túbulos (54), así como la aparición de divertículos , sobre todo a nivel tubular distal, postulándose como mecanismo que contribuiría a su formación, la presencia de una membrana basal débil asociada al hecho de que los túbulos distales (al estar en estrecha relación con la mácula densa), recibirían el pulso arteriolar transmitido, generándose de esta manera una forma de herniación tubular que daría origen a los divertículos mencionados. A partir de estos divertículos, pueden desarrollarse otras patologías tales como focos infecciosos urinarios, quistes renales y fibrosis medular (68).

- El sector túbulo-intersticial senil proximal posee respetada su funcionalidad. Estudios fisiológicos han demostrado que el manejo local del sodio, y del agua no difiere del observado en jóvenes sanos. Incluso, se ha observado en ancianos sanos que la reabsorción

tubular proximal de sodio es incluso significativamente mayor que la de los jóvenes sanos (69).

- La secreción de eritropoyetina, atributo de las células del intersticio peritubular proximal, está conservada en los ancianos sanos (70). Así por ejemplo, el aclaramiento de litio en los ancianos, conocido marcador de la función tubular proximal, no difiere del logrado por jóvenes sanos (23).

- En el asa ascendente gruesa de Henle, existe una disfunción del co-transportador luminal Na-K-2Cl. Esto conlleva a una menor reabsorción de sodio por alteración del transporte electroneutro antes mencionado, con lo cual aumenta la natriuresis y disminuye la tonicidad medular. Como es conocido esta última, adquiere carácter de elemento fundamental para una adecuada capacidad de concentración urinaria (Figura 2) (71).

El incremento de la natriuresis puede deberse también a otros factores, tales como: el aumento del accionar de las prostaglandinas renales y de los factores atriales, así como a la caída de los niveles plasmáticos y el accionar de la renina y la aldosterona (71-73). La disminución en la capacidad de concentración depende, además de lo antes mencionado, a un proceso de “lavado” medular que es consecuencia del aumento del flujo medular producto de la *circulación glomerular* así como también de la hipofiltración senil; ya que esta última conlleva a una hiperfiltración de las nefronas restantes, las cuales reciben una sobrecarga de solutos, generándose una diuresis osmótica que reduce la capacidad máxima concentración urinaria (52,71,76-77).

La médula renal de los ancianos suele presentar menor concentración de osmolitos respecto de la de los adultos, dando lugar este hecho a la presencia de una médula hipotónica, fenómeno denominado hipotonicidad medular senil. Este fenómeno conduce a una respuesta reducida a la hormona antidiurética con la consiguiente disminución de la capacidad de reabsorción de agua libre. Este fenómeno se debería a la menor reabsorción de sodio a nivel del asa gruesa ascendente de Henle y a la menor reabsorción de urea a nivel de los túbulos colectores medulares, lo cual conduce a una disminución de su concentración en el intersticio medular (23).

Por este motivo durante las pruebas de fisiología clínica destinadas a evaluar la capacidad de concentración urinaria, los ancianos sanos logran por lo general osmolalidades urinarias que no superan los 900 mOsm/l (cuando un joven sano puede llegar a los 1200 mOsm/l). Esta particularidad fisiológica del riñón senil, junto a otras, tales como la característica hipodipsia primaria del anciano, predispone a este grupo etario a deshidratarse con facilidad, y explica el fenómeno de nocturia que afecta a gran parte de los ancianos (23).

También se ha documentado una reducción de la capacidad de dilución urinaria en el anciano, Así por ejemplo, un anciano sano puede alcanzar durante una prueba de sobrecarga hídrica una osmolalidad urinaria máxima de aproximadamente 92 mOsm/l, situación en la cual un joven sano llegaría a alrededor de 52 mOsm/l. Son razones de este fenómeno, la hipofiltración senil (desde el momento que el aclaramiento de agua libre representa el 10% del filtrado glomerular), así como la reducción senil del aclaramiento de agua libre secundaria

a la disminución de la reabsorción de sodio en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle, que es la generadora de dicho aclaramiento. El aclaramiento de agua libre pasa de 16.2 ml/min/1.73 m² en jóvenes sanos a 5.9 ml/min/1.73 m² en ancianos sanos. También se reduce en los ancianos respecto de los jóvenes, el cociente: aclaramiento de agua libre / filtrado glomerular (23,78-80).

Con respecto al metabolismo del potasio en el anciano debe tenerse en cuenta que, la reducción de la masa muscular (sarcopenia) implica una caída importante en el contenido corporal total de este ión. La excreción de potasio por unidad glomerular se encuentra aumentada debido a la hiperfiltración de las nefronas remanentes, sin embargo la excreción total de este ión está disminuida. Este fenómeno se debería en parte a la presencia de por un lado, una aldosteronemia relativamente baja en los ancianos, y por otro, a cierto grado de resistencia tubular a la aldosterona en este grupo etario. Es interesante mencionar que un estudio en ratas viejas ha demostrado la existencia de un aumento de la reabsorción de potasio a nivel del colector papilar mediada por el accionar de la bomba H-K ATP-asa, respecto de ratas jóvenes. Tal vez, de darse este mecanismo en los ancianos, podría ser otro factor promotor de hiperkalemia en este grupo etario. Por las razones antes mencionadas, los ancianos desarrollan muy fácilmente hiperkalemia cuando son tratados con fármacos de la familia de los inhibidores de la enzima convertidora, bloqueadores de los receptores de angiotensina II y/o espironolactona.

Paradójicamente, por razones diferentes, este grupo etario está también expuesto a desarrollar hipokalemia. Entre estos mecanismos

podemos destacar: el bajo contenido de potasio corporal (sarcopenia), dieta de bajo contenido en potasio (< 60 mmol/día): baja en carnes, frutas y vegetales. De lo mencionado anteriormente, puede inferirse que fármacos como los diuréticos puedan producir más fácilmente hipokalemia en esta población (81-86).

Se ha documentado que con el envejecimiento se reduce el número de canales de urea en los túbulos colectores, lo cual explica en parte la hipotonicidad medular senil, así como la mayor excreción fraccional de urea (EFU) descrita en ancianos sanos: La EFU suele ser de 60-65% respecto de un valor habitual en personas jóvenes sanas de 50% (23,87).

Asimismo, no se ha documentado diferencias significativas en el manejo renal del calcio, fósforo y magnesio en el anciano sano y bien nutrido respecto del joven (88).

En cuanto a la regulación del equilibrio ácido-base, los ancianos presentan una menor tolerancia a las sobrecargas ácidas, cuya eliminación requiere mucho más tiempo para lograrse que en los adultos, debido a que los ancianos presentan disminuida la capacidad de eliminar amonio. Mientras los jóvenes eliminan 35 % aproximadamente en las 8 horas siguientes a una sobrecarga ácida de cloruro amónico, los viejos sólo son capaces de eliminar el 18 % de la misma en dicho lapso. No obstante, si bien su acidificación es más lenta comparada con la del joven, logra en el tiempo ser igual de efectiva (23,88-89).

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LA TESIS:

El número de personas ancianas y muy ancianas sanas se ha ido incrementando en las últimas décadas en las sociedades occidentales. Por otra parte, se ha documentado que la fisiología renal de los ancianos sanos difiere significativamente de aquella de los jóvenes sanos.

Sin embargo, poco se sabe respecto de la fisiología renal del muy anciano, a excepción del hecho de que su filtrado glomerular se reduce a niveles de alrededor de 50 ml-minuto (89).

Por tal motivo decidimos analizar tanto aquellos aspectos previamente inexplorados de la función glomerular, tal como es el caso de la reserva renal, como diversos parámetros de la función tubular proximal, del asa de Henle, y tubular distal, en voluntarios muy ancianos sanos.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Describir los principales aspectos de la fisiología renal en el muy anciano sano

GRADO DE INNOVACIÓN PREVISTO:

Se trata de obtener información sobre fisiología renal, de carácter inédito, en este subgrupo de ancianos.

METODOLOGÍA Y DISEÑO EXPERIMENTAL:

Se realizó un estudio prospectivo, experimental, controlado, aleatorizado, bicéntrico en el que participaron la Sección de Fisiología Clínica Renal del Servicio de Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires, y el Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca dependiente del Hospital Italiano de Buenos Aires. Los Comités de Ética correspondientes aprobaron el protocolo del estudio y cada voluntario fue debidamente informado y firmó un consentimiento para participar en el mismo.

El diseño del estudio se basó en tres protocolos sucesivos dedicados cada uno de ellos a explorar distintos aspectos de la fisiología renal del muy anciano sano:

- El **Protocolo I** estudió el filtrado glomerular, la reserva renal, el manejo renal de la creatinina y la concentración urinaria.
- El **Protocolo II** estudió la función tubular proximal, el aclaramiento osmolar, la función del asa ascendente gruesa de Henle (aclaramiento de agua libre), la síntesis de eritropoyetina, y el manejo renal del sodio, cloro, potasio, calcio, magnesio, fósforo, urea y ácido úrico.

- El **Protocolo III** estudió la función renal tubular distal: la reabsorción de sodio, la secreción de potasio y de protones por parte del túbulo colector.

A continuación definiremos que se entendió por los siguientes términos, los cuales designan categorías de importancia central para el presente estudio:

- persona muy anciana: edad \geq 75 años (90)
- persona joven: edad $>$ 17 años y $<$ 41 años (90)
- persona sana: ausencia de enfermedad renal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, anemia, eritrocitosis, hipotiroidismo, desnutrición, insuficiencia cardíaca, hepatopatía, enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune sistémica, enfermedad oncológica, enfermedad respiratoria crónica, intervención quirúrgica en el último mes, e ingesta de medicamentos; así como la presencia además, en personas muy ancianas, de pruebas de evaluación funcional geriátricas normales (91): Actividades básicas de la vida diaria (AVD), actividades instrumentales de la vida diaria (AVDI), *get up and go* (prueba “levántate y anda”), *velocidad de la marcha*, minimal test (versión Test de Lobo), test del reloj (ANEXO I)
- Enfermedad renal: alteración del filtrado glomerular, sedimento urinario, biopsia renal, y/o de la morfología renal mediante su evaluación ecográfica (92).
- Hipertensión arterial: tensión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica mayor 90 mmHg (93).
- Diabetes Mellitus: glucemia en ayunas mayor a 125 mg/dl (94).
- Insuficiencia cardíaca: presencia de signos (edemas Godet positivo en miembros inferiores, taquicardia, tercer ruido cardíaco) y

síntomas (disnea de esfuerzo, paroxística nocturna, ortopnea) de insuficiencia cardíaca, y/ o evidencia ecocardiográfica de disfunción sistólica (95).

- Hepatopatía: alteración del hepatograma y/o alteración estructural del hígado documentada en ecografía hepática (96).

- Enfermedad infecciosa y/o autoinmune sistémica: enfermedades del colágeno (lupus, etc.) y/o vasculitis sistémica (97).

- Enfermedad oncológica: tumores sólidos o hematológicos (98).

- Vaciado vesical incompleto: volumen post-miccional mayor de 50 cc documentado mediante ecografía de vejiga (99).

- Anemia: hemoglobina ≤ 13 g/dl (sexo masculino) o ≤ 12 g/dl (sexo femenino) (100)

- Eritrocitosis: hemoglobina >16 g/dl (sexo masculino) o > 15 g/dl (sexo femenino) (100)

- Hipotiroidismo: TSH sérica mayor de 4 mIU/L (101).

- Desnutrición: evaluación global subjetiva alterada, albuminemia < 3.5 g/l (102).

- Enfermedad respiratoria crónica: antecedentes clínicos de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (103).

Es importante destacar que durante el estudio se contó con la colaboración de los médicos de cabecera de los voluntarios enrolados, de cuyos registros clínicos y bioquímicos (analíticas) se obtuvo toda la información necesaria para descartar la presencia de las entidades antes mencionadas.

A todos los individuos enrolados, desde un mes anterior a la realización de su evaluación funcional renal, y durante la misma, se los sometió a una dieta hipoproteica (0.8 g/Kg/día) y de contenido electrolítico estándar cuyo cumplimiento fue monitoreado por nutricionistas mediante registro alimentario.

Protocolo

I

(filtrado glomerular, reserva renal, manejo renal de la creatinina y concentración urinaria).

El diseño de este protocolo se basó en los siguientes conceptos de fisiología renal:

- La creatinina se secreta a nivel del túbulo proximal, y dicha secreción puede ser bloqueada por la cimetidina (31).

- el aclaramiento de creatinina con cimetidina (ACC) constituye un marcador fiable del valor del filtrado glomerular (26,27).

- El cociente: aclaramiento de creatinina (AC) / ACC, permite evaluar el manejo renal neto de la creatinina, según este cociente sea igual a 1 (filtración neta), > 1 (secreción neta) y < 1 (reabsorción neta) (22)

- Existe reabsorción neta de creatinina durante la deshidratación por aumento de la presión oncótica capilar peri-tubular proximal (23)

- La reserva renal (RR) es la capacidad del riñón de incrementar su filtrado glomerular basal al menos un 20 %, después de un adecuado estímulo (sobrecarga proteica) (32).

A su vez, el **Protocolo I** constó de tres etapas sucesivas:

En la **Etapa I** se estudió el manejo renal de la creatinina (mediante la medición de AC, ACC y AC/ACC) en estado de hidratación habitual (normohidratación), en personas muy ancianas sanas tomando como grupo control a voluntarios jóvenes sanos.

En la **Etapa II** se estudió el manejo renal de la creatinina, (mediante la medición de AC, ACC, y AC/ACC) en estado de leve expansión de volumen, además de evaluarse la reserva renal, en personas muy ancianas sanas tomando como grupo control a voluntarios jóvenes sanos.

En la **Etapa III** se estudió el manejo renal de la creatinina en situación de leve deshidratación, además de evaluarse la capacidad de concentración urinaria, en personas muy ancianas sanas tomando como grupo control a voluntarios jóvenes sanos. La evaluación de la influencia de la deshidratación en el manejo renal de la creatinina, se realizó en una situación de deshidratación leve, y no con una prueba clásica de restricción hídrica (24- 48 horas) por ser ésta potencialmente peligrosa en personas muy ancianas (16,85).

Etapa I: Evaluación del manejo de la creatinina en el muy anciano sano en situación de normohidratación:

Material y Método:

Se estudió prospectivamente el manejo renal de la creatinina en 20 voluntarios sanos, 10 muy ancianos y 10 jóvenes pertenecientes al sistema prepago de salud (Plan de Salud) del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Los criterios de inclusión fueron:

- personas sanas jóvenes y muy ancianas de ambos sexos

Los criterios de exclusión fueron:

- personas portadoras de enfermedad renal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, anemia, eritrocitosis, hipotiroidismo, desnutrición, insuficiencia cardíaca, hepatopatía, enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune sistémica, enfermedad oncológica, enfermedad respiratoria crónica

- pruebas de evaluación funcional geriátricas anormales

(en ancianos)

- intervención quirúrgica dentro del mes anterior al estudio
- toma crónica de medicamentos
- alergia conocida a la cimetidina
- vaciado vesical incompleto

Esta primera evaluación se realizó de la siguiente forma: Cada voluntario (joven y muy anciano) recolectó en forma ambulatoria orina de 24 horas en un brocal enrasado, bebiendo durante ese día la cantidad de líquido habitual (según sed). La mañana en la que finalizó la recolección urinaria de 24 horas, y estando en ayunas, se obtuvo de cada uno de ellos una muestra de sangre para dosaje de creatininemia; así como de cada brocal se obtuvo el dato de su volumen urinario y una muestra de orina para medición de creatininuria. Con todos estos datos: volumen urinario de 24 horas, creatininemia y creatininuria (autoanalizador Beckman LX20) se obtuvo el AC de 24 horas. Luego, dado que se obtuvieron de cada voluntario dos valores consecutivos de AC de 24 horas, se pudo tener finalmente un AC promediado de cada uno de ellos.

Una semana después idéntico procedimiento se realizó pero en esta segunda oportunidad al voluntario se le administró desde dos días antes del estudio una megadosis oral de cimetidina (1600 mg/día, repartida en dos tomas de 800 mg cada 12 horas), con el objetivo de bloquear la secreción tubular de cimetidina, y obtener así el ACC de cada voluntario.

Finalmente, con los resultados de ambos estudios (sin y con cimetidina), se calculó el AC/ACC de cada persona estudiada (22).

Para el cálculo del aclaramiento de creatinina (sin y con cimetidina) se aplicó la siguiente fórmula (17,27):

AC (o ACC) = creatininuria (mg/dl) x volumen urinario (cc) /
creatininemia (mg/dl) x tiempo (min)

Etapa II: Evaluación del manejo renal de la creatinina y la reserva renal en el muy anciano sano en situación de leve expansión de volumen:

Material y Método:

Se estudió prospectivamente el manejo renal de la creatinina, y la reserva renal en 20 voluntarios sanos, 10 muy ancianos y 10 jóvenes pertenecientes al sistema prepago de salud (Plan de Salud) del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Los criterios de inclusión fueron:

- personas sanas jóvenes y muy ancianas de ambos sexos

Los criterios de exclusión fueron:

- personas portadoras de enfermedad renal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, anemia, eritrocitosis, hipotiroidismo, desnutrición, insuficiencia cardíaca, hepatopatía, enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune sistémica, enfermedad oncológica, enfermedad respiratoria crónica

--pruebas de evaluación funcional geriátricas anormales

(en ancianos)

- intervención quirúrgica dentro del mes anterior al estudio
- toma crónica de medicamentos

- alergia conocida a la cimetidina
- vaciado vesical incompleto

Para realizar esta segunda evaluación, se obtuvo de cada voluntario (joven y muy viejo) un aclaramiento de creatinina minutado sin y con cimetidina (31).

La prueba comenzó luego de cursar cada voluntario un ayuno de 8 horas, tras lo cual por la mañana (8:00 AM) se le tomaron muestras de sangre y orina para medición de creatina basal. Luego se le colocó una vía endovenosa (heparinizada para evitar su obstrucción) y facilitar así la toma de muestras seriadas de sangre. A continuación se le suministró agua mineral (20 cc/kg) por vía oral, en un lapso de 30 minutos, tras lo cual se esperó a que orine, y a partir de dicho vaciado vesical (considerado como tiempo cero) se comenzó a recolectar toda micción emitida hasta completar dos períodos miccionales. El volumen correspondiente a cada micción emitida fue repuesto mediante la ingesta de un volumen idéntico de agua mineral a fin de mantener su estado de expansión de volumen y diuresis frecuente. Además, fueron registrados tanto el volumen como el horario de cada micción, así como también se tomaron muestras de orina de dichos volúmenes, y muestras de sangre del lapso entre las micciones, a fin de utilizarlas para la determinación de creatinina. Con los datos obtenidos: flujo urinario, creatininemia y creatininuria (autoanalizador Beckman LX20) se calcularon en cada voluntario dos

valores de AC minutados de los cuales se obtuvo un único valor promediado de AC.

Una semana después, se realizó idéntico procedimiento pero en esta segunda oportunidad se le administró a cada voluntario, desde 48 horas antes del estudio, una megadosis oral de cimetidina (1600 mg/día, repartida en dos tomas de 800 mg cada 12 horas), con el objetivo de bloquear la secreción tubular de cimetidina, y obtener un ACC de cada voluntario

Posteriormente, con los resultados de ambos estudios (sin y con cimetidina) se calculó el cociente AC/ACC de cada voluntario estudiado (22).

A continuación de los dos períodos miccionales antes mencionados correspondientes a la evaluación del ACC minutado (ACC basal), se le suministró a cada voluntario una ingesta hiperproteica (1.5 g/kg), a base de yogur bebible y queso, en un lapso de 30 minutos para su ingesta y 40 minutos para su digestión. Pasado este lapso de 70 minutos y tras efectuar un vaciado vesical, se tomaron muestras de sangre (entre las micciones emitidas) y de orina a lo largo de toda la prueba (240 minutos). Asimismo, de dichas micciones se registró tanto su volumen como su horario de emisión. Luego, de las muestras séricas y urinarias obtenidas se midió el valor de creatinina, a fin de calcular luego los correspondientes aclaramientos minutados de creatinina con cimetidina. Finalmente, se obtuvo el valor de la reserva renal de cada voluntario: es decir la diferencia entre el valor más

elevado de ACC del período post-prandial (ACC pico) y el valor de ACC pre-ingesta (ACC basal) (31).

Para el cálculo del aclaramiento de creatinina (con o sin cimetidina) se aplicó la siguiente fórmula (17,27):

$$AC \text{ (o ACC)} = \frac{\text{creatininuria (mg/dl)} \times \text{volumen urinario (cc)}}{\text{creatininemia (mg/dl)} \times \text{tiempo (min)}}$$

Etapa III: Evaluación del manejo tubular de la creatinina y la concentración urinaria en situación de leve deshidratación

Material y Método:

Se estudió prospectivamente el manejo renal de la creatinina en 20 voluntarios sanos, 10 muy ancianos y 10 jóvenes pertenecientes al sistema prepago de salud (Plan de Salud) del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Los criterios de inclusión fueron:

- personas sanas jóvenes y muy ancianas de ambos sexos

Los criterios de exclusión fueron:

- personas portadoras de enfermedad renal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, anemia, eritrocitosis, hipotiroidismo, desnutrición, insuficiencia cardíaca, hepatopatía, enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune sistémica, enfermedad oncológica, enfermedad respiratoria crónica
- pruebas de evaluación funcional geriátricas anormales
(en ancianos)
- intervención quirúrgica dentro del mes anterior al estudio
- toma crónica de medicamentos
- alergia conocida a la cimetidina
- vaciado vesical incompleto

Esta tercera evaluación se realizó de la siguiente forma: Cada voluntario (joven y muy anciano) recolectó orina de 24 horas en brocales enrasados, recibiendo las primeras 12 horas de ese día (8:00-20:00 horas) un aporte oral de líquidos de 20cc/kg, para luego no recibir ningún tipo de líquido durante las segundas 12 horas del día (20:00-8:00 horas). La mañana en la que finalizó la recolección urinaria de 24 horas, y estando los voluntarios en ayunas, se obtuvo de cada uno de ellos una muestra de sangre para dosaje de creatininemia; así como de los brocales de orina se obtuvo el dato del volumen urinario y una muestra para medición de creatininuria. Luego, cada voluntario siguió en ayunas cuatro horas más hasta completar 16 horas de ayuno (ya habían cumplido 12 horas de ayuno previo) y de una única micción emitida al final de dicha restricción hídrica se midió osmolalidad: prueba de concentración de 16 horas (16). Con los datos obtenidos: volumen urinario, creatininemia, creatininuria (autoanalizador Beckman LX20) se obtuvo el AC de 24 horas de cada voluntario. De esta forma se midieron dos valores consecutivos de AC de 24 horas y osmolalidad urinaria, de cuyo promedio se obtuvo un valor único de cada uno de estos parámetros en cada voluntario.

Una semana después idéntico procedimiento se realizó pero en esta segunda oportunidad al voluntario se le administró desde dos días antes del estudio una megadosis oral de cimetidina (1600 mg/día, repartida en dos tomas de 800 mg cada 12 horas), con el objetivo de bloquear la secreción tubular de cimetidina, y obtener así el ACC de cada voluntario. En este caso ya no se midió, como en el anterior, la osmolalidad urinaria con 16 horas de restricción).

Para el cálculo del aclaramiento de creatinina (con o sin cimetidina) se aplicó la siguiente fórmula (17,27):

$$ACC = \text{creatininuria (mg/dl)} \times \text{volumen urinario (cc)} / \text{creatininemia (mg/dl)} \times \text{tiempo (min)}$$

Finalmente, con los resultados de ambos estudios (sin y con cimetidina), se calculó el AC/ACC de cada persona estudiada (22).

Protocolo

II:

(función tubular proximal y del asa ascendente gruesa de Henle (aclaramiento de agua libre), eritropoyetina, manejo renal del sodio, cloro, potasio, urea, calcio, magnesio, fósforo y ácido úrico (relativo y absoluto).

El diseño de este protocolo se baso en los siguientes conceptos de fisiología renal:

- La eritropoyetina es sintetizada fundamentalmente por las células del intersticio peri-tubular proximal renal (7)

- La excreción fraccional (EF) de una sustancia representa cuanto de su masa filtrada es finalmente excretada por vía urinaria, siendo la fórmula para su cálculo (7):

EFa: $\left[\frac{\alpha \text{ orina} \times \text{creatinina sérica}}{\alpha \text{ sérico} \times \text{creatinina urinaria}} \right] \times 100$

Donde “ α “ representa la concentración de sodio, cloro, potasio, calcio, fósforo, magnesio, urea o ácido úrico.

En sustancias que no se filtran totalmente a nivel glomerular (calcio, magnesio, fosforo, etc.) debido a que poseen cierto grado de unión a proteínas séricas, su valor sérico debe ser multiplicado por un factor de corrección (que representa su porción libremente filtrable, es decir no ligada a proteínas séricas: calcemia x 0.7, magnesemia x 0.8 y fosfatemia x 0.8) antes de utilizarse para el cálculo de EF.

-El gradiente transtubular de potasio (GTTK), es el indicador más fiable para evaluar la excreción renal de potasio, ya que despeja la influencia que el manejo tubular del agua pueda tener sobre la

potasiuria. Muestra en definitiva cuantas veces más potasio hay en la orina respecto de la sangre, y debe tenerse la precaución de sólo emplearlo en situación de función renal normal y osmolalidad urinaria ≥ 300 mOsm/l (38).

Su fórmula para calcularlo es la siguiente (38):

$$\text{GTTK} = (\text{potasio urinario} / \text{potasemia}) / (\text{osmolalidad urinaria} / \text{osmolalidad plasmática})$$

-El manejo renal del calcio se evalúa no sólo mediante el cálculo de su EF sino también mediante la obtención del índice calcio/creatinina, cuya fórmula es la siguiente (7):

Índice calcio-creatinina: calciuria (mg/dl) / creatininuria (mg/dl)

Material y Método:

Se estudió prospectivamente la función tubular proximal, la función del asa gruesa de Henle, la síntesis de eritropoyetina, y el manejo renal del sodio, cloro, potasio, calcio, fosforo, magnesio, urea y ácido úrico en 20 voluntarios sanos, 10 muy ancianos y 10 jóvenes pertenecientes al sistema prepago de salud (Plan de Salud) del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Los criterios de inclusión fueron:

- personas sanas jóvenes y muy ancianas de ambos sexos

Los criterios de exclusión fueron:

- personas portadoras de enfermedad renal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, anemia, eritrocitosis, hipotiroidismo, desnutrición, insuficiencia cardíaca, hepatopatía, enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune sistémica, enfermedad oncológica, enfermedad respiratoria crónica

- pruebas de evaluación funcional geriátricas anormales

(en ancianos)

- intervención quirúrgica dentro del mes anterior al estudio
- toma crónica de medicamentos
- vaciado vesical incompleto

La evaluación comenzó luego de cursar el paciente un ayuno de 8 horas, tras lo cual por la mañana (8:00 AM) se le tomaron muestras de sangre y orina para medición de osmolalidad, creatina, sodio, cloro, potasio, calcio, fósforo, magnesio, urea y ácido úrico (autoanalizador Beckman LX20). A partir de éstos valores se calculó la excreción fraccional de sodio, cloro, potasio, calcio, fósforo, magnesio, urea y ácido úrico, así como el GTTK y el índice calcio/creatinina en ambos grupos etarios. Además, se midió también en sangre la hemoglobina, el hematocrito, el recuento de glóbulos rojos (autoanalizador Beckman LX20) y la eritropoyetina sérica (Radioinmunoensayo).

Luego se hidrató a cada voluntario por vía oral con agua mineral con un volumen de 20 cc/kg suministrado en 20 minutos, y a partir de allí y hasta que finalizó el estudio, el volumen correspondiente a cada micción emitida fue repuesto mediante la ingesta de un volumen idéntico de agua mineral a fin de mantener su estado de expansión de volumen y diuresis frecuente. A continuación se realizó la prueba de sobrecarga hiposalina (prueba de Chaimovitz) (69). A tal fin se le colocaron a cada voluntario dos vías endovenosas: una heparinizada para evitar su obstrucción y facilitar así la toma de muestras seriadas de sangre, y otra para la infusión continua (bomba de infusión) de una solución hiposalina (solución de cloruro de sodio 0.45%) a razón de 1000 ml/hora/1.73 m² durante 2 horas. Cabe destacar que esta situación de expansión, al inhibir la liberación tanto de vasopresina como de aldosterona, logra una anulación funcional del túbulo distal, haciendo que la nefrona quede conformada funcionalmente sólo por dos sectores: uno *proximal* (el túbulo proximal propiamente dicho) y

otro *distal* (el asa ascendente gruesa de Henle). Durante el estudio se obtuvieron tres muestras de sangre (horas 0, 60 y 120 minutos), así como tantas muestras de orina como micciones espontáneas emitió el voluntario durante el estudio. De cada micción emitida se midió su osmolalidad, su volumen y se registró el horario de su emisión. Finalmente, a partir de la orina más hipotónica y la muestra de sangre más cercana a la misma, se midió la osmolalidad, creatina, sodio, cloro, potasio, calcio, fósforo, magnesio, urea y ácido úrico, a fin de calcular el aclaramiento osmolar, el aclaramiento de agua libre, el aclaramiento tubular proximal de sodio, índice calcio/creatinina, así como la EF y la excreción absoluta (volumen urinario total emitido durante la prueba x concentración urinaria de la sustancia) de cada una de estas sustancias en ambos grupos etarios (Anexo II)

Protocolo

III:

(función tubular distal: reabsorción de sodio, secreción de potasio y protones por parte del túbulo colector).

El diseño de este protocolo se basó en los siguientes conceptos de fisiología renal:

-La furosemida es de utilidad en la evaluación del manejo de sodio, potasio y protón a nivel del túbulo colector, a raíz de la estimulación de la secreción de aldosterona que genera (86).

Material y Método:

Los criterios de inclusión fueron:

- personas sanas jóvenes y muy ancianas de ambos sexos

Los criterios de exclusión fueron:

- personas portadoras de enfermedad renal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, anemia, eritrocitosis, hipotiroidismo, desnutrición, insuficiencia cardíaca, hepatopatía, enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune sistémica, enfermedad oncológica, enfermedad respiratoria crónica

- pruebas de evaluación funcional geriátricas anormales

(en ancianos)

- intervención quirúrgica dentro del mes anterior al estudio
- toma crónica de medicamentos
- alergia conocida a las sulfas
- hipotensión arterial
- hipokalemia
- deshidratación
- vaciado vesical incompleto

Se realizó entonces a cada voluntario seleccionado una *prueba de furosemida* a fin de evaluar la capacidad excretora de sodio, cloro, potasio y protones (acidificación distal) por parte del túbulo colector, es decir la bioactividad de la aldosterona, aplicando el siguiente protocolo (86):

A las 8:00 A.M., y estando cada voluntario con 8 horas de ayuno, se obtuvo una muestra basal de sangre y orina (Tiempo 0), luego se le suministró una dosis endovenosa de furosemida (1 mg/kg). Posteriormente, se tomó una muestra urinaria de cada micción espontánea (registrando su volumen y horario de emisión) hasta que se cumplieron 480 minutos del estudio (se extendió la recolección urinaria más allá de los 180 minutos habituales de esta prueba con el objetivo de poder evaluar si había en los muy ancianos una respuesta secretoria de protones positiva pero tardía respecto de los jóvenes)

. Además, se obtuvieron nuevas muestras de sangre del período post-furosemida a los 90 y 180 minutos. A lo largo del estudio se controló la tensión arterial, y al finalizarlo se rehidrató a cada voluntario a fin de que recuperara un volumen equivalente al orinado durante la prueba. De las muestras séricas (pre y post-furosemida) tomadas, se obtuvo su valor de creatinina, sodio, cloro, potasio, y estado ácido base venoso; mientras que en las muestras urinarias (recolectadas hasta los 480 minutos: 8 horas) se midió el valor de creatinina, sodio, potasio, cloro y pH. Con estos datos se calculó la excreción fraccional (EF) y absoluta (EA) de sodio, cloro y potasio, aplicando la siguiente fórmula (6):

EF α : [α urinaria (mg/dl) x creatinina sérica (mg/dl) / α sérica (mg/dl) x creatinina urinaria (mg/dl)] x 100

EA α : volume urinario total emitido durante la prueba (dl) x concentración urinaria de α (mg/dl)

Donde “ α “ representa la concentración de sodio, cloro o potasio

Además, se midió la aldosteronemia (Radioinmunoensayo) de las muestras de sangre de las horas cero y 180, en ambos grupos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó que para un error alfa : 0.05 y un poder de 0.8, serían necesarias dos muestras de 8 individuos cada una, es decir que usando dos grupos de 10 personas, se tendría un poder mayor de 0.90 para detectar una diferencia significativa entre ambos grupos etarios.

Los grupos fueron comparados según sus datos tuvieran distribución normal o no mediante la prueba t de Student o la prueba de Wilcoxon respectivamente, y los resultados se expresaron como media, mediana, desvío estándar o rango según correspondiera (104,105).

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios de la Declaración de Hensinski, y siguiendo las reglas internacionales de buena práctica médica y las leyes y reglamentaciones locales al respecto.

Tanto el estudio como el formulario de consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Revisión Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

El paciente recibió un consentimiento informado que entregó luego de ser explicado por el médico a cargo del estudio y de poder leerlo en su domicilio.

La conformidad para participar en el estudio quedó registrada cuando el voluntario firmó el consentimiento informado, en la segunda visita. Los datos de filiación del paciente permanecieron en el anonimato.

RESULTADOS

Protocolo I - Etapa I: Manejo de la creatinina en el riñón del muy anciano sano en situación de normohidratación

En esta parte del estudio no se documentó diferencia estadísticamente significativa entre los subcomponentes ni del AC ni del ACC entre los grupos muy anciano (80 ± 3 años) y joven (25 ± 6 años) a excepción de haberse detectado una creatinuria significativamente menor tanto en el AC ($p=0.03$) como en el ACC ($p=0.04$) en el grupo muy anciano respecto del joven; y de haberse observado una tendencia ($p=0.08$) a un volumen urinario menor en ambos tipos de aclaramiento de creatinina en el grupo muy geronte en comparación con el grupo joven (Tabla 1).

El AC fue significativamente más bajo en el grupo muy anciano en comparación con el grupo joven:

El AC fue de $42.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en el grupo muy anciano, mientras que fue de $143.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en el grupo joven, $p = 0.01$ (Tabla 2)

El ACC fue de $49.6 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en el grupo muy anciano, y de $112.4 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en el grupo joven, $p = 0.02$ (Tabla 2)

En cuanto al cociente AC/ACC, éste fue significativamente más bajo en el grupo muy anciano (0.86) respecto del grupo joven (1.28), $p=0.014$ (Tabla 2)

En los jóvenes, el ACC ($112.4 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) fue significativamente menor respecto del AC ($143.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), $p = 0.003$. Contrariamente, el ACC ($49.6 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) no difirió

significativamente del AC (42.7 ml/min/1.73 m²) en el grupo muy anciano, p = NS (Tabla 2)

TABLA 1: AC, ACC en voluntarios sanos jóvenes (n: 10) y ancianos (n: 10) (normohidratados)

| AC (ml/min/ 1.73 m ²) | creatinina sérica (mg/dl) media y rango | creatinina urinaria (mg/dl) media y rango | volumen urinario (ml) media y rango | tiempo (min) |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|
| Joven 25 ± 6 años | 0.9 (0.8-1) | 133 (118-148) | 1400 (1300-1500) | 1440 |
| Muy Anciano 80± 3 años | 0.8 (0.6-0.9) | 44.7 (33.5-39.1) | 1100 (1000-1200) | 1440 |
| p | NS | 0.03 | 0.08 | NS |
| ACC (ml/min/ 1.73 m ²) | creatinina sérica (mg/dl) media y rango | creatinina urinaria (mg/dl) media y rango | volumen (ml) media y rango | tiempo (min) |
| Joven | 0.95 (0.9-1) | 118.3 (112-125) | 1300 (1200-1400) | 1440 |
| Muy Anciano | 0.8 (0.7-0.9) | 57.1 (50-64.3) | 1000 (900-1100) | 1440 |
| p | NS | 0.04 | 0.08 | NS |

AC: aclaramiento de creatinina , ACC: aclaramiento de creatinina con cimetidina

TABLA 2: Marcadores de filtrado glomerular en voluntarios sanos jóvenes y muy ancianos (en normohidratación)

| | Joven 25 ± 6 años (n:10) media y rango | Muy Anciano 80± 3 años (n:10) media y rango | p |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|
| AC (ml/min/1.73 m ²) media y rango | 143.7 (98.2-189.1) | 42.7 (32.8-69.2) | 0.01 |
| ACC (ml-min/1.73 m ²) media y rango | 112.4 (72.5 – 152.3) | 49.6 (37.1-71.4) | 0.02 |
| p | 0.003 | NS | |
| AC/ACC media y rango | 1.28 (1.15-1.33) | 0.86 (0.60 – 1.08) | 0.014 |

AC: aclaramiento de creatinina , ACC: aclaramiento de creatinina con cimetidina, AC/ACC: cociente entre el aclaramiento sin y el aclaramiento con cimetidina

Protocolo I - Etapa II: Manejo de la creatinina en el riñón del muy anciano sano en situación de leve expansión de volumen

En esta parte del estudio no se documentó diferencia estadísticamente significativa entre los subcomponentes ni del AC ni del ACC entre los distintos grupos etarios, sin embargo se observó una tendencia a una menor creatininuria tanto en el AC ($p= 0.08$) como en el ACC ($p =0.08$) en el grupo muy anciano respecto del grupo joven (Tabla 3), así como una tendencia a un menor volumen urinario ($p=0.08$) en el ACC del grupo muy anciano respecto de aquel del grupo joven (Tabla 3). Con respecto al AC y el ACC, ambos fueron significativamente más bajos en el grupo muy anciano (80 ± 3 años) en comparación con el grupo joven (25 ± 6 años):

El AC fue de $47.8 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ en el grupo muy anciano, mientras que fue de $153.8 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ en el grupo joven, $p = 0.014$ (Tabla 4)

El ACC fue de $54.7 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ en el grupo muy anciano mientras que fue de $122.5 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ en el grupo joven, $p = 0.028$ (Tabla 4)

En cuanto al cociente AC/ACC, éste fue también significativamente más bajo en el grupo anciano (0.87) en comparación con aquel del grupo joven (1.26), $p=0.014$ (Tabla 4)

En los jóvenes, el ACC (122.5 ml/min/1.73 m²) fue significativamente más bajo que el AC (153.8 ml/min/1.73 m²), $p = 0.0003$. Contrariamente, no se documentó diferencia estadísticamente significativa entre el ACC (54.7 ml/min) y el AC (47.8 ml/min) en el grupo muy geronte, $p = \text{NS}$ (Tabla 4)

TABLA 3: AC, ACC en voluntarios sanos jóvenes (n: 10) y ancianos (n: 10) (expansión de volumen)

| AC (ml/min/ 1.73 m ²) | creatinina sérica (mg/dl) media y rango | creatinina urinaria (mg/dl) media y rango | volumen urinario (ml) media y rango | tiempo (min) media y rango |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Joven 25 ± 6 años | 0.9 (0.8-1) | 24.9 (20.5-32.4) | 187.5 (150-200) | 35 (30-40) |
| Muy Anciano 80± 3 años | 0.8 (0.6-0.7) | 10.0 (7-12) | 130 (30-190) | 34 (30-40) |
| P | NS | 0.08 | NS | NS |
| ACC (ml/min/ 1.73 m ²) | creatinina sérica (mg/dl) media y rango | creatinina urinaria (mg/dl) media y rango | volumen (ml) media y rango | tiempo (min) media y rango |
| Joven 25 ± 6 años | 0.95 (0.9-1) | 25.9 (11-38.7) | 250 (120-310) | 54 (30-90) |
| Muy Anciano 80± 3 años | 0.8 (0.7-0.9) | 10.1 (7.1-14.9) | 130 (90-190) | 30 (30-30) |
| P | NS | 0.08 | 0.08 | NS |

AC: aclaramiento de creatinina , ACC: aclaramiento de creatinina con cimetidina

TABLA 4: Marcadores de filtrado glomerular en voluntarios sanos jóvenes y muy ancianos (expansión de volumen)

| | Joven 25 ± 6 años (n:10) media y rango | Muy Anciano 80± 3 años (n:10) media y rango | p |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|
| AC (ml/min/1.73 m ²) media y rango | 153.8 (108.3 - 199.2) | 47.8 (37.9-74.3) | 0.014 |
| ACC (ml-min/1.73 m ²) media y rango | 122.5 (82.6 – 162.4) | 54.7 (42.2-76.5) | 0.028 |
| p | 0.0003 | NS | |
| AC/ACC media y rango | 1.26 (1.20-1.32) | 0.87 (0.65 – 1.13) | 0.014 |

AC: aclaramiento de creatinina , ACC: aclaramiento de creatinina con cimetidina, AC/ACC: cociente entre el aclaramiento sin y el aclaramiento con cimetidina

En esta etapa del protocolo se evaluó además la reserva renal en ambos grupos etarios (cabe destacar que no todos los voluntarios muy ancianos aquí estudiados fueron los mismos que participaron de la etapa anterior).

El filtrado glomerular basal (ACC) fue significativamente más elevado en el grupo joven (122.5 ml/min/1.73 m²) respecto del grupo muy anciano (51.6 ml/min/1.73 m²) (p=0.026), documentándose además la presencia de una respuesta de reserva renal positiva en ambos grupos etarios, aunque ésta fue significativamente más alta en el grupo joven respecto del muy anciano: 226.0 ml/min/1.73 m² vs 71.9 ml/min/1.73 m², respectivamente (p=0.004). Asimismo, la magnitud de la reserva renal, es decir la diferencia entre el filtrado glomerular pico y el filtrado glomerular basal fue significativamente mayor en el grupo joven respecto del grupo muy anciano: 90% vs 40% respectivamente (p=0.002) (Tabla 5)

TABLA 5: Filtrado Glomerular: valores basal, pico, delta (valor pico – valor basal) en jóvenes y muy ancianos

| | Joven | Muy Anciano | p |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------|
| | X, SD (25 ± 6 años) | X, SD (77± 1 años) | |
| FG basal (ml/min/1.73 m2) | 122.5 ±25 | 51.6 ± 0.4 | 0.026 |
| FG pico (ml/min/1.73 m2) | 226.0 ± 49 | 71.9 ± 1.1 | 0.004 |
| delta (ml/min/1.73 m2) | 103.6 ± 53 | 20.7 ± 0.7 | 0.002 |
| delta (%) | 90.3 ± 53 | 40.5 ± 1.3 | 0.02 |

FG: filtrado glomerular

Protocolo I - Etapa III: Manejo de la creatinina en el riñón del muy anciano sano en situación de leve deshidratación

En esta parte del estudio no se documentó una diferencia estadísticamente significativa entre los subcomponentes del AC ni del ACC entre los grupos muy anciano y joven, salvo por haberse documentado una creatininuria ($p = 0.04$) y volumen urinario ($p = 0.04$) del AC significativamente menores en el grupo muy anciano respecto del grupo joven; y una tendencia a un volumen urinario del ACC menor en el grupo muy viejo respecto del grupo joven ($p = 0.07$) (Tabla 6).

El AC fue significativamente más bajo en el grupo anciano (80 ± 3 años) en comparación con aquel del grupo joven (25 ± 6 años):

El AC fue de $31.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en el grupo muy anciano, mientras que fue de $134.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en el grupo joven, $p = 0.017$ (Tabla 7)

El ACC fue de $41.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en el grupo muy anciano, y de $102.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en el grupo joven, alcanzando esta diferencia significación estadística, $p = 0.01$ (Tabla 7)

En cuanto al cociente AC/ACC fue también significativamente más bajo en el grupo anciano (0.76) respecto del grupo joven (1.33), $p = 0.02$ (Tabla 7)

En los jóvenes, el ACC ($102.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) fue significativamente menor que el AC ($134.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), $p = 0.04$; así como se documentó una tendencia del AC a ser menor ($31.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)

que el ACC (41.5 ml/min/1.73 m²) en el grupo muy geronte, $p = 0.06$ (Tabla 7)

La comparación de todos los aclaramientos (AC y ACC) e índices (AC/ACC) entre sí correspondientes a distintos estados de hidratación (normal, expansión y deshidratación) sólo documentó diferencias estadísticamente significativas entre aquellos correspondientes a estados de deshidratación con respecto a aquellos correspondientes a estados de expansión de volumen tanto del grupo muy anciano como joven ($p < 0.05$) (Tabla 8)

TABLA 6: AC, ACC en voluntarios sanos jóvenes y muy ancianos (deshidratación)

| AC (ml/min/ 1.73 m ²) | creatinina sérica (mg/dl) media y rango | creatinina urinaria (mg/dl) media y rango | volumen urinario (ml) media y rango | tiempo (min) |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|
| Joven 25 ± 6 años | 0.88 (0.8-1) | 132.4 (105-146) | 1300 (1200-1400) | 1440 |
| Muy Anciano 80± 3 años | 0.86 (0.74-1) | 39.0 (20-65) | 1000 (800-1200) | 1440 |
| p | NS | 0.04 | 0.04 | NS |
| ACC (ml/min/ 1.73 m ²) | creatinina sérica (mg/dl) media y rango | creatinina urinaria (mg/dl) media y rango | volumen urinario (ml) media y rango | tiempo (min) |
| Joven 25 ± 6 años | 0.95 (0.9-1) | 104.1 (85-118.) | 1300 (1200-1400) | 1440 |
| Muy Anciano 80± 3 años | 0.93 (0.81-1.05) | 45.8 (35-86) | 1100 (900-1300) | 1440 |
| p | NS | NS | 0.07 | NS |

AC: aclaramiento de creatinina , ACC: aclaramiento de creatinina con cimetidina

TABLA 7: Marcadores de filtrado glomerular en voluntarios sanos jóvenes y muy ancianos (deshidratación)

| | Joven 25 ± 6 años (n:10) media y rango | Muy Anciano 80± 3 años (n:10) media y rango | p |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|
| AC (ml/min/1.73 m ²) media y rango | 134.9 (127.5-151.6) | 31.5 (25-57.5) | 0.017 |
| ACC (ml/min/1.73 m ²) media y rango | 102.5 (91.7-118.1) | 41.5 (30.6-60.1) | 0.01 |
| p | 0.04 | 0.06 | |
| AC/ACC media y rango | 1.33 (1.3-1.4) | 0.76 (0.8-0.9) | 0.02 |

AC: aclaramiento de creatinina , ACC: aclaramiento de creatinina con cimetidina, AC/ACC: cociente entre el aclaramiento sin y el aclaramiento con cimetidina

TABLA 8: Marcadores de filtrado glomerular en voluntarios sanos jóvenes y muy ancianos (todos los estados de hidratación)

| | deshidratación | normal | expansión |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|
| <p>Joven (n:10) 25 ± 6 años</p> <p>AC (ACC) (ml/min/1.73 m²)</p> <p>AC/ACC</p> | <p>134.9 (102.5)</p> <p>1.33</p> | <p>143.7 (112.4)</p> <p>1.28</p> | <p>153.8 (122.5)</p> <p>1.26</p> |
| <p>Muy Viejo (n:10) 80± 3 años</p> <p>AC (ACC) (ml/min/1.73 m²)</p> <p>AC/ACC</p> | <p>31.5 (41.5)</p> <p>0.76</p> | <p>42.7 (49.6)</p> <p>0.86</p> | <p>47.8 (54.7)</p> <p>0.87</p> |

AC: aclaramiento de creatinina , ACC: aclaramiento de creatinina con cimetidina, AC/ACC: cociente entre el aclaramiento sin y el aclaramiento con cimetidina

En esta etapa del protocolo se evaluó además la capacidad de concentración urinaria entre los grupos joven y muy anciano. Esta capacidad se midió mediante una prueba ya validada para tal fin y de bajo riesgo para el anciano (16): la prueba de restricción hídrica de 16 horas. En ella se documentó una osmolalidad urinaria significativamente menor en el grupo muy anciano respecto de aquella lograda por el grupo joven, $p=0.03$ (Tabla 9)

TABLA 9: Osmolalidad Urinaria (prueba de restricción de 16 horas) en voluntarios sanos muy ancianos y jóvenes

| Edad (años) | Joven | Muy Anciano | p |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------|
| | 25 ± 6 n: 10 | 80 ± 3 n: 10 | |
| Osmu (mOsm/l) X, SD | 980 ± 100 | 689 ± 150 | 0.03 |

Osmu: Osmolalidad Urinaria

Protocolo

II:
función tubular proximal y del asa ascendente gruesa de Henle (aclaramiento de agua libre), síntesis de eritropoyetina, y manejo renal del sodio, cloro, potasio, calcio, fósforo, magnesio, urea y ácido úrico

La eritropoyetina plasmática en voluntarios sanos, reflejo de la actividad de las células intersticiales peritubular proximales, fue de 14.3 y 17.3 mU/mL en jóvenes (n: 22) y muy viejos (n: 20) respectivamente, no alcanzando estos valores diferencia estadística significativa (Tabla 10)

TABLA 10: Valores de eritropoyetina sérica, hematocrito y hemoglobinemia en voluntarios sanos muy ancianos (n: 20) y jóvenes (n: 22)

| | Media | SD | Media | SD | p |
|------------------------------|-------|-----|-------|-----|-----------|
| Edad (años) | 30 | 5 | 83 | 5 | |
| Hto (%) | 44 | 3 | 43 | 2 | NS |
| Hb (g/l) | 14.7 | 1.0 | 14.3 | 1.0 | NS |
| Epo (mU/ml) | 14.3 | 2.7 | 17.3 | 9.4 | NS |

Hto: hematocrito Hb: hemoglobina Epo: eritropoyetina

En este protocolo se estudiaron además a 20 voluntarios sanos (10 adultos y 10 muy ancianos) mediante la prueba de Chaimovitz, hallándose que el aclaramiento de sodio del túbulo proximal (marcador de función tubular proximal) fue en los jóvenes de 18 ml/min/1.73 m², mientras que en el grupo muy anciano fue significativamente menor: 8 ml/min/1.73 m² (p= 0.01). Con respecto al aclaramiento de agua libre (marcador de la función del asa ascendente gruesa de Henle), los valores fueron significativamente distintos entre los grupos etarios estudiados: 15 ml/min/1.73 m² y 6 ml/min/1.73 m² en jóvenes y muy ancianos respectivamente (p=0.01), siendo también la reabsorción tubular de sodio en el nefrona distal (asa ascendente gruesa de Henle) más baja en el grupo muy geronte: 85% en los adultos y 75% en los muy ancianos (p= 0.04). En cuanto a la máxima dilución alcanzada por cada grupo etario durante esta prueba de expansión, la osmolalidad urinaria fue significativamente menor en el grupo joven (40 mOsm/l) respecto del grupo muy anciano (90 mOsm/l) p = 0.01 (Tabla 11)

TABLA 11: Prueba de Chaimovitz en voluntarios sanos muy ancianos (n: 10) y jóvenes (n: 10)

| | Joven x,SD | Muy Viejo x,SD | p |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|------|
| Función Tubular Proximal ANa (ml/minuto/1.73 m ²) | 18 ± 3 | 8 ± 2 | 0.01 |
| Osmolalidad Urinaria (mOsm/l) | 40 ± 10 | 90 ± 10 | 0.01 |
| A Osm (ml/minuto/1.73 m ²) | 3 ± 1 | 2 ± 1 | 0.03 |
| Asa Gruesa de Henle A H2O (ml/minuto/1.73 m ²) | 15 ± 3 | 6 ± 2 | 0.01 |
| Función Tubular Distal (Asa Gruesa de Henle) RNa (%) | 86 ± 5 | 75 ± 4 | 0.04 |

A Osm: aclaramiento Osmolal, A H2O: aclaramiento de agua libre

ANa: aclaramiento de sodio, RNa: reabsorción de sodio

Asimismo, a los 20 voluntarios sanos (10 adultos y 10 muy ancianos) a los cuales se les practicó la prueba de infusión hiposalina (Chaimovitz), se les evaluó también durante dicho procedimiento el manejo renal del sodio, cloro, potasio, calcio, fósforo, magnesio, urea y ácido úrico tanto en situación de contracción de volumen (muestra basal en ayunas de 8 horas) como en situación de expansión de volumen (muestras urinaria con máxima dilución de la prueba de Chaimovitz).

En cuanto a la excreción fraccional de **sodio** (EFNa) y de cloro (EFCl), en situación de contracción de volumen, se documentó un valor significativamente mayor en el grupo muy anciano en comparación con el joven (Tabla 12):
EFNa: 0.9 % vs 0.3%, muy viejo y joven respectivamente, $p=0.02$,
EFCl: 1.2 % vs 0.3 %, muy viejos y joven respectivamente, $p=0.02$.
Sin embargo, en situación de expansión de volumen no se observó diferencia significativa ni en la EFNa ni en la EFCl entre los distintos grupos etarios (Tabla 12):
EFNa: 2% vs 1.9%, muy viejo y joven respectivamente, $p=NS$,
EFCl: 2.3 vs 1.9, muy viejo y joven respectivamente, $p=NS$
Tampoco se observó diferencia significativa en sus excreciones absolutas en esta situación (expansión) (Tabla 13):
EANA: 100 mmol vs 70 mmol, muy viejo y joven respectivamente, $p=NS$
EACl: 90 mmol vs 60 mmol, muy viejo y joven respectivamente, $p=NS$.

Con respecto al manejo tubular del **potasio**, no se observó en estado de contracción de volumen diferencia significativa entre el grupo muy

viejo y el grupo joven, ni en la EFK ni en el GTTK (Tabla 12):
EFK: 8% vs 10%, muy viejo y joven respectivamente, p=NS
GTTK: 4 vs 4, muy viejos y joven respectivamente, p=NS.
Tampoco se observó diferencia significativa, entre los grupos etarios,
respecto de la excreción urinaria de potasio en situación de expansión
de volumen ni en valores relativos (EFK) ni absolutos (EAK) (Tablas
12 y 13):
EFK: 10% vs 13%, muy viejo y joven respectivamente, p=NS.
EAK: 10 mmol vs 8 mmol, muy viejo y joven respectivamente, p= NS

Asimismo, la excreción fraccional de **magnesio** (EFMg) en los muy
ancianos sanos en situación de contracción de volumen no fue
significativamente mayor a la alcanzada por el grupo joven en igual
situación clínica (Tabla 14):
EFMg: 2.8% vs 4.1%, muy anciano y joven respectivamente, p=NS.
En cuanto a su manejo renal en la situación de expansión de volumen,
se observó por el contrario un aumento significativo tanto en la
excreción urinaria relativa (EFMg) como absoluta (EAMg) de este
catión en el grupo muy anciano respecto del joven (Tablas 14 y 15):
EFMg: 5.1% vs 3.2%, muy anciano y joven respectivamente), p=0.02
EAMg: 37 mg vs 16 mg, muy anciano y joven respectivamente, p=0.02.
Incluso se llegó a documentar en esta situación (expansión) un
descenso significativo del magnesio sérico en el grupo muy geronte
respecto del joven: magnesemia (basal): 2.1 mg/dl (1.9-2.3) vs
magnesemia (expansión): 1.8 mg/dl (1.7-2), (p: 0.004).

En cuanto a la excreción fraccional de **fósforo** (EFP), no se
documentó diferencia significativa ni en la EFP en situación de

contracción de volumen (9.5% vs 7.5%, muy viejo y joven respectivamente), ni en la EFP ni en la EAP en situación de expansión de volumen (Tablas 14 y 15):
EFP: 9.8% vs 9.6%, muy viejo y joven respectivamente, p=NS
EAP: 60 mg vs 54 mg, muy viejo y joven respectivamente, p=NS

Con respecto al valor de excreción fraccional de **calcio** (EFCa) y al índice calcio-creatinina (UCa/UCr) en los muy ancianos sanos en situación de contracción de volumen, el valor de la EFCa no fue significativamente mayor a aquel alcanzado por el grupo joven en igual situación clínica, mientras que si se observó una tendencia a un UCa/UCr levemente menor en el muy anciano en esta situación (Tabla 14):

EFCa: 0.8% vs 0.8, muy viejo y joven respectivamente, p=NS
UCa/UCr: 0.08 vs 0.12, muy viejo y joven respectivamente. P=0.06.

En cuanto al manejo renal de este catión en expansión de volumen), se observó un valor significativamente mayor de EFCa y EACa, y no en el UCa/UCr, en el grupo muy anciano respecto del joven (Tablas 14 y 15):

EFCa: 2.3% vs 1.6%, muy viejo y joven respectivamente, p=0.013
EACa: 58 mg vs 33 mg, muy viejo y joven respectivamente, p=0.01
UCa/UCr: 0.22 vs 0.20, muy viejo y joven respectivamente, p= NS

En cuanto a la excreción urinaria de **urea**, la fraccional de urea (EFU) en los muy ancianos sanos en contracción de volumen fue significativamente mayor a la alcanzada por el grupo joven en igual situación clínica (40% vs 24% respectivamente, p=0.017 (Tabla 14). En cuanto a su manejo tubular en la situación inversa (expansión de

volumen), si bien se observó solo una tendencia a una EFU mayor en el grupo muy anciano respecto del joven (65% vs 53% respectivamente) (Tabla 14), si se documentó una excreción urinaria absoluta de urea (EAU) significativamente mayor en el grupo muy anciano en comparación con el grupo joven durante la prueba de infusión hiposalina: 5.5 g vs 3.3 mg respectivamente, $p=0.04$ (Tabla 15).

Finalmente, en cuanto al manejo renal del **ácido úrico**, en la excreción fraccional de ácido úrico (EFAU) no se documentó diferencia significativa ni en contracción de volumen (6.2% vs 7%, muy viejo y joven respectivamente) ni expansión de volumen (10% vs 12%, muy viejo y joven respectivamente), ni en la excreción absoluta de ácido úrico (EAAU) durante la prueba de infusión hiposalina (EAAU: 134 mg vs 99 mg, muy viejo y joven respectivamente) entre los grupos etarios estudiados.

TABLA 12: Excreción Fraccional de sodio, cloro, potasio, y gradiente transtubular de potasio antes y después de una infusión hiposalina en jóvenes (n: 10) y muy ancianos (n: 10) sanos.

| | Joven (Basal) Media, rango | Muy Anciano (Basal) Media, rango | p | Joven (Expansión) Media, rango | Muy Anciano (Expansión) Media, rango | p |
|------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----|
| EFNa (%) | 0.3 (0.1-0.9) | 0.9 (0.1-1.7) | 0.02 | 1.9 (1.3-3) | 2 (1-3.7) | NS |
| EFCI (%) | 0.3 (0.1-0.9) | 1.2 (0.1-1.7) | 0.02 | 1.9 (1.2-3.1) | 2.3 (1-3.5) | NS |
| EFK (%) | 10 (5-15) | 8 (4-13) | NS | 13 (9-16) | 10 (5-15) | NS |
| GTTK | 4 (3-5) | 4 (3-5) | NS | - | - | - |

EFNa: excreción fraccional de sodio, EFCI: excreción fraccional de cloro, EFK: excreción fraccional de potasio, GTTK: gradiente transtubular de potasio

TABLA 13: Excreción absoluta de sodio, cloro y potasio de la prueba de infusión hiposalina en jóvenes (n: 10) y muy ancianos (n: 10) sanos.

| | Joven (Expansión) Media, rango | Muy Anciano (Expansión) Media, rango | p |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----|
| EANa (mmol) | 70 (30 - 140) | 100 (30 - 230) | NS |
| EACl (mmol) | 60 (10 – 120) | 90 (20 - 340) | NS |
| EAK (mmol) | 8 (1 – 25) | 10 (6 -17) | NS |

EANa: excreción absoluta de sodio, EACl: excreción absoluta de cloro,

EAK: excreción absoluta de potasio

TABLA 14: Excreción fraccional de calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico y urea e índice calcio-creatinina, antes y después en una infusión hiposalina en jóvenes (n: 10) y muy ancianos (n: 10) sanos.

| | Joven (Basal) Media, rango | Muy Anciano (Basal) Media, rango | p | Joven (Expansión) Media, rango | Muy Anciano (Expansión) Media, rango | p |
|--------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|
| EFCa (%) | 0.8 (0.1-1.3) | 0.8 (0.2-1.4) | NS | 1.6 (1.3-2.3) | 2.3 (1.7-4.1) | 0.013 |
| UCa/UCr | 0.12 (0.01-0.21) | 0.08 (0.03-0.20) | 0.06 | 0.20 (0.17-0.30) | 0.22 (0.18-0.60) | NS |
| EFP (%) | 7.5 (1-10.5) | 9.5 (0.3-19) | NS | 9.6 (2.3-35) | 9.8 (2.4-100) | NS |
| EFMg (%) | 4.1 (2.6-5) | 2.8 (2-4.6) | NS | 3.2 (2.5-6.2) | 5.1 (2.2-15) | 0.02 |
| EFAU (%) | 7 (3.5-10.4) | 6.2 (3.9-22) | NS | 12 (9-14) | 10 (1.9-31) | NS |
| EFU (%) | 24 (19-39) | 40 (30-66) | 0.017 | 53 (34-98) | 65 (50-122) | NS |

EFCa: excreción fraccional de calcio, EFP: excreción fraccional de fósforo, EFMg: excreción fraccional de magnesio, EFAU: excreción fraccional de ácido úrico, EFU: excreción fraccional de urea

TABLA 15: Excreción absoluta de calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico y urea en la prueba infusión hiposalina en jóvenes (n: 10) y muy ancianos (n: 10) sanos.

| | Jóven (Expansión) Media, rango | Muy Anciano (Expansión) Media, rango | p |
|----------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------|
| EACa (mg/prueba) | 33 (16 - 44) | 58 (24 - 103) | 0.01 |
| EAP (mg/prueba) | 54 (22 - 83) | 60 (12 - 70) | NS |
| EAMg (mg/prueba) | 16 (6 - 27) | 37 (8 - 123) | 0.02 |
| EAAU (mg/prueba) | 99 (48-120) | 134 (2 - 330) | NS |
| EAU (g/prueba) | 3.3 (2.1-7.5) | 5.5 (2.7-10.4) | 0.04 |

EACa: excreción absoluta de calcio, EAP: excreción absoluta de fósforo, EAMg: excreción absoluta de magnesio, EAAU: excreción absoluta de ácido úrico, EAU: excreción absoluta de urea

Protocolo

III:

función tubular distal: reabsorción de sodio, secreción de potasio y protón por parte del túbulo colector.

En este protocolo se observó que la excreción fraccional (EF) basal de potasio (pre-infusión de furosemida) no fue significativamente diferente entre el grupo joven y muy anciano, mientras que la EF de potasio promedio post-infusión de furosemida fue significativamente más baja el grupo muy anciano en comparación con el grupo joven: $27.4 \pm 2 \%$ (muy anciano) vs $35.4 \pm 9 \%$ (joven), $p = 0.04$ (Tabla 16). En cuanto a la EF de potasio pico post-infusión de furosemida, ésta no fue significativamente diferente entre los distintos grupos etarios (Tabla 16), sin embargo, dicho valor (EFK pico) fue alcanzado más tardíamente por el grupo muy anciano en comparación con el grupo joven: 120 minutos vs 30 minutos respectivamente (Tabla 16).

Los niveles de aldosteronemia post-infusión de furosemida fueron significativamente más altos en comparación con aquellos valores pre-infusión de furosemida en ambos grupos: 18.3 ± 12.2 ng/dl (pre) vs 32.5 ± 18.6 ng/dl (post) en el grupo joven ($p = 0.007$) y 69.8 ± 13.7 ng/dl (pre) vs 113.3 ± 54.8 ng/dl (post) en el grupo muy anciano ($p = 0.04$). Todos los valores de aldosteronemia (pre y post-infusión de furosemida) fueron significativamente más elevados en el grupo muy anciano en comparación con el grupo joven ($p: < 0.001$).

Las excreciones fraccionales basales de sodio y de cloro fueron levemente más elevadas en el grupo muy anciano ($p = 0.05$) respecto del grupo joven (Tablas 17 y 18). Las excreciones fraccionales

promedio de sodio y cloro post-infusión de furosemida fueron levemente y significativamente más bajas respectivamente en el grupo muy anciano en comparación con el grupo joven (Tablas 17 y 18): EF de sodio: $5.5 \pm 1 \%$ (muy ancianos) vs $8.4 \pm 3 \%$ (joven) $p = 0.05$. EF de cloro: $7.8 \pm 1 \%$ (muy anciano) vs $12.6 \pm 5 \%$ (joven) $p = 0.03$. Las excreciones fraccionales pico de sodio y cloro post-infusión de furosemida no fueron significativamente diferentes entre los grupos estudiados (Tablas 17y 18). Sin embargo, las excreciones fraccionales pico de sodio y cloro fueron alcanzadas más tardíamente en el grupo muy anciano en comparación con el grupo joven: 120 minutos vs 30 minutos respectivamente. Además, la excreción urinaria absoluta de potasio, sodio y cloro alcanzada durante la prueba de furosemida fue significativamente más baja en el grupo muy anciano respecto de aquella alcanzada por el grupo joven (<0.05) (Tabla 19)

En cuanto a la evaluación de la acidificación distal no se halló diferencia significativa ni en los valores basales ni en los valores pico entre ambos grupos etarios, sin embargo si difirieron ambos grupos en el tiempo al cual alcanzaron cada uno la máxima acidificación (pH urinario) post-infusión de furosemida: 120 minutos en el grupo joven y 300 minutos en el grupo muy anciano (Tabla 20)

TABLA 16: Excreción fraccional de potasio en la prueba de furosemida en voluntarios sanos jóvenes (n: 10) y muy ancianos (n:10)

| | Joven | Muy Viejo | p |
|-----------------------|-----------------|------------------|-------------|
| | EFK (%) | EFK (%) | |
| | X ± SD | X ± SD | |
| Valor Basal | 11.5 ± 5 | 11.1 ± 4 | NS |
| Valor Pico | 31.6 ± 11 | 39.8 ± 8 | NS |
| Valor Promedio | 35.4 ± 9 | 27.4 ± 2 | 0.04 |

EFK: Excreción fraccional de potasio

Tabla 17: Excreción fraccional de sodio en la prueba de furosemida en voluntarios sanos jóvenes (n: 10) y muy ancianos (n:10)

| | Joven | Muy Viejo | p |
|-----------------------|-----------------|------------------|-------------|
| | EFNa (%) | EFNa (%) | |
| | X ± SD | X ± SD | |
| Valor Basal | 0.7 ± 1 | 1.2 ± 1 | 0.05 |
| Valor Pico | 7.8 ± 4 | 8.2 ± 1 | NS |
| Valor Promedio | 8.4 ± 3 | 5.5 ± 1 | 0.05 |

EFNa: Excreción fraccional de sodio

Tabla 18: Excreción fraccional de cloro en la prueba de furosemida en voluntarios sanos jóvenes (n: 10) y muy ancianos (n: 10)

| | Joven | Muy Viejo | p |
|-----------------------|-----------------|------------------|-------------|
| | EFCI (%) | EFCI (%) | |
| | X ± SD | X ± SD | |
| Valor Basal | 1.1 ± 1 | 1.7 ± 1 | 0.05 |
| Valor Pico | 11.6 ± 6 | 11.5 ± 1 | NS |
| Valor Promedio | 12.6 ± 5 | 7.8 ± 1 | 0.03 |

EFCI: Excreción fraccional de cloro

Tabla 19: Excrecion absoluta de electrolitos en la prueba de furosemida en voluntarios sanos jóvenes (n: 10) y muy ancianos (n: 10)

| | Joven x ± sd | Muy Viejo x ± sd | p |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| Excreción urinaria total de potasio (mmol/prueba) | 30.6 ± 9 | 9.9 ± 2 | 0.03 |
| Excreción urinaria total de sodio (mmol/prueba) | 254 ± 4 | 69.3 ± 1 | 0.02 |
| Excreción urinaria total de cloro (mmol/prueba) | 272.2 ± 5 | 70.2 ± 1 | 0.02 |

Tabla 20: pH urinario en la prueba de furosemida en jóvenes y muy ancianos

| | Joven x ± sd | Muy Viejo x ± sd | p |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| pH urinario basal (pre-furosemida) | 6 ± 0.3 | 6 ± 0.5 | NS |
| pH urinario pico (post-furosemida) | 4.5 ± 0.5 | 5 ± 0 | NS |
| tiempo pico (minutos) | 120 | 300 | -- |

DISCUSIÓN

Protocolo I-Etapa I:

En la evaluación del manejo de la creatinina por parte del riñón del muy anciano sano normohidratado, se documentó la presencia de un AC y un ACC significativamente más bajos en este grupo respecto del grupo joven ($p=0.01$ y $p=0.02$ respectivamente), hallazgo que podría justificarse a raíz de la reducción del filtrado glomerular secundaria al proceso de senescencia (3). Dado que la creatinina se filtra y se secreta en el riñón sano del joven(7), y que una mega-dosis de cimetidina bloquea dicha secreción (31), se explicaría entonces por qué se observó un AC significativamente mayor que el correspondiente ACC en el grupo joven ($p=0.003$). Asimismo, la observación de un cociente AC/ACC mayor a 1 (AC/ACC: 1.28) en el grupo joven confirmaría la existencia de una secreción neta de creatinina en este grupo (Tabla 2). Por el contrario, el no hallazgo de una diferencia estadísticamente significativa entre el AC y el ACC en el grupo muy anciano podría explicarse por la importancia que cobra en este grupo etario la reabsorción de la creatinina (22), fenómeno que sería capaz de reducir el efecto elevador que la secreción de creatinina tiene sobre la excreción urinaria de esta sustancia. Incluso, la documentación de un cociente AC/ACC menor a 1 (AC/ACC: 0.86) en el grupo muy anciano sano demostraría la existencia de una reabsorción neta de creatinina en este grupo (Tabla 2). Así como se ha atribuido el fenómeno de la reabsorción tubular neta de creatinina en los neonatos y prematuros a la inmadurez del epitelio

tubular proximal de los mismos, se ha esgrimido la hipótesis de que serían los cambios tubulares estructurales seniles los que tornarían al tubulo proximal senil más permeable y por ende más susceptible a presentar la observada reabsorción (o retrofiltración) de la creatinina (22). Esta hipótesis de la posible existencia de un fenómeno de retrofiltración proximal en el riñón senil podría incluso explicar el hecho reportado por otros estudios de que en personas ancianas sanas (y también en personas muy ancianas como se describiera entre los resultados de este trabajo) existe una reabsorción tubular proximal de sodio significativamente mayor que aquella que poseen las personas jóvenes. Tal vez en este caso, como en el de la creatinina, sería la mayor permeabilidad tubular proximal senil lo que permitiría que se suscite este fenómeno (69).

Protocolo

I-Etapa

II:

En la evaluación del manejo de creatinina por parte del riñón sano en personas muy ancianas sanas en situación de leve expansión de volumen, se documentó la presencia de un AC y un ACC significativamente más bajos en este grupo respecto del grupo joven ($p=0.014$ y $p=0.028$ respectivamente), lo cual podría ser explicado ,como en el caso anterior (normohidratación), a raíz de la reducción de filtrado glomerular que acompaña al proceso de senescencia (3). También en este caso, el hecho de que la creatinina en el riñón sano del joven se filtre y se secrete, y que una mega-dosis de cimetidina pueda bloquear dicha secreción, explica ría el hallazgo de un AC significativamente mayor al ACC en el grupo joven ($p=0.0003$) (Tabla 4). Incluso, la documentación de un cociente AC/ACC mayor a 1

(AC/ACC: 1.26) en este grupo volvería a demostrar la existencia de secreción neta de creatinina en el grupo joven sano. Contrariamente, el no hallazgo de una diferencia estadísticamente significativa entre el AC y el ACC en el grupo muy anciano podría nuevamente explicarse por la importancia que cobra en este grupo etario la reabsorción de la creatinina, lo cual sería capaz de reducir el efecto elevador que la secreción de creatinina tiene sobre la excreción urinaria de esta sustancia. Incluso, la documentación de un cociente AC/ACC menor a 1 (AC/ACC: 0.87) en el grupo muy anciano sano reforzaría, como también señaláramos en relación a los hallazgos anteriores, la existencia de una reabsorción neta de creatinina en el grupo muy senil. También se evaluó en esta etapa del estudio, la reserva renal, es decir la capacidad que posee este órgano de incrementar su filtrado glomerular basal en al menos un 20% luego de una sobrecarga proteica oral. Dicha respuesta renal ha sido atribuida al fenómeno de retroalimentación túbulo-glomerular: se ha postulado que células especializadas a nivel tubular distal (mácula densa) detectarían algún indicador del flujo tubular (concentración de sodio o cloro), y enviarían la orden a la arteriola aferente de vasocontraerse o vasodilatarse en respuesta al estímulo de dicho indicador. Un aumento de la concentración de aminoácidos séricos resultaría entonces en un aumento de la carga filtrada de aminoácidos y estimularía secundariamente su reabsorción a nivel tubular proximal. Dado que los aminoácidos son reabsorbidos co-transportados con sodio, la reabsorción local de sodio se incrementaría, resultando de ello una reducción en el sodio suministrado al túbulo distal (mácula densa).

Esto activaría el reflejo túbulo-glomerular, el cual induciría una vasodilatación arteriolar aferente que llevaría a un aumento en el flujo y filtrado glomerulares, estimulado a través del accionar de autacoides: prostaglandinas, óxido nítrico y kininas (32,106). Al estudiar el fenómeno de la reserva renal, se documentó nuevamente un filtrado glomerular significativamente menor en el grupo muy anciano respecto del grupo joven (hipofiltración senil) (3). Asimismo, se observó que la reserva renal fue positiva en ambos grupos etarios pero de menor magnitud en el muy anciano (107) (Tabla 5). Dado que el fenómeno de la reserva renal dependería, como antes se explicara, de la interacción de diversos mecanismos fisiológicos intra-renales: autacoides, filtración glomerular, función tubular proximal y de la mácula densa (co-transportador NK2Cl), y que muchas de ellas se encuentran funcionalmente disminuidas en el muy anciano, esto podría explicar la menor magnitud de respuesta de reserva renal observada en el grupo muy anciano sano respecto de aquella lograda por el grupo joven ($p=0.02$).

Protocolo I-Etapa III

En la evaluación del manejo de creatinina por parte del riñón en el muy anciano sano en situación de leve contracción de volumen, se documentó, como en las etapas anteriores del estudio, un AC y un ACC significativamente más bajo en este grupo respecto del grupo joven ($p=0.017$ y $p=0.01$ respectivamente). También se documentó, al igual que en las situaciones de normohidratación y de expansión de volumen, una diferencia estadísticamente significativa entre el AC y el ACC en el grupo joven

($p=0.04$), y al igual que en las situaciones anteriores, no se documentó diferencia significativa entre el AC y el ACC en el grupo muy anciano en la situación de deshidratación, aunque con un valor de p marginal ($p=0.06$) (Tabla 7). Esta ausencia de diferencia significativa entre AC y ACC en el grupo muy anciano en todos los estados de hidratación podría deberse como se dijera previamente al efecto neutralizador que la reabsorción neta de creatinina tendría sobre la secreción de la misma. Además, la documentación en el grupo muy anciano sano de un cociente AC/ACC < 1 (0.76) confirmaría, como en las otras situaciones de hidratación, la sospecha de la presencia de reabsorción tubular neta de creatinina en este grupo etario. Asimismo, el hecho de haberse documentado una tendencia a un cociente AC/ACC más bajo en una situación de contracción de volumen (0.76) en comparación con otras situaciones de mayor hidratación (normal: 0.86 y expansión:0.87), podría interpretarse como la resultante de la conjugación de dos factores causales: por un lado, la presencia de una permeabilidad tubular proximal aumentada, que por sí misma justificaría la reabsorción neta de creatinina característica del anciano, y por otro, el aumento de la presión oncótica de los capilares peritubulares secundaria al estado de contracción de volumen. Por el contrario, el hecho de haberse documentado cocientes AC/ACC similares entre jóvenes sanos deshidratados (1.33), normohidratados (1.28) y sobrehidratados (1.26), podría interpretarse no sólo como la reconfirmación de la existencia de una secreción tubular neta de creatinina (AC/ACC >1) en este grupo etario, sino también de la escasa influencia que el estado de leve deshidratación ejerce sobre el

manejo renal de la creatinina en el riñón sano del joven. Al compararse las distintas mediciones de filtrado glomerular (AC y ACC) correspondiente a distintos estados de hidratación (deshidratación, normohidratación y sobrehidratación) dentro de un mismo grupo etario (joven o muy viejo), sólo se halló diferencia significativa entre los AC y ACC correspondientes a estados opuestos de hidratación (deshidratación vs sobrehidratación), siendo significativamente más bajos ($p < 0.05$) los aclaramientos obtenidos en estado de contracción de volumen (Tabla 8). Este fenómeno podría explicarse por la ya mencionada (sección de fisiología renal) influencia que el estado de hidratación ejerce sobre el filtrado glomerular (23)

Esta característica de un filtrado glomerular reducido en el muy anciano, documentada en reiteradas oportunidades a lo largo de este estudio, es uno de los factores que propicia en la práctica clínica la toxicidad por fármacos si no se ajustan las dosis de los mismos a dicho filtrado glomerular, así como a la sobrecarga hídrica y/o salina ante un aporte excesivo de los mismos (4,51).

En cuanto a la evaluación de la capacidad de concentración urinaria, la osmolalidad urinaria fue significativamente menor en el grupo muy anciano respecto del joven $p = 0.03$ (Tabla 9), esto fue seguramente consecuencia de la hipotonicidad medular propia del geronte (3), la cual, como describiremos a continuación, es consecuencia directa de la disfunción senil del asa ascendente gruesa de Henle (69).

Protocolo

II:

De los resultados obtenidos del estudio de la función túbulo-intersticial renal en el muy anciano sano, arribamos a las siguientes conclusiones:

a) La función tubulo-intersticial de la nefrona proximal no se alteraría con la senescencia desde el momento que:

1-no se documentó deterioro en la capacidad reabsortiva de sodio a nivel tubular proximal (69), incluso se observó un aumento de la misma, atribuido a un efecto compensador secundario a la caída de la reabsorción de sodio por parte de los sectores tubulares medios y distales y/ o como una consecuencia del fenómeno de retrofiltración antes mencionado al describir los resultados del Protocolo I (69,89).

2-no se constató una disminución de la producción de eritropoyetina, sintetizada en las células intersticiales en torno a los túbulos contorneados proximales. Por el contrario en este estudio no solo se hallaron niveles séricos normales de eritropoyetina en ambos grupos etarios, sino que además no se encontró diferencia significativa entre los niveles séricos de esta hormona entre el grupo joven y el grupo muy anciano. Dado que es el número disponible de células intersticiales el que determina directamente el nivel de eritropoyetina sérica, los hallazgos de este estudio reflejarían el bajo impacto que la senescencia tiene sobre estas células (70).

Tampoco pareciera que la preservación de los niveles séricos de eritropoyetina se debiera a una síntesis extra-renal de esta hormona

(hígado, etc.), pues en situaciones clínicas en las cuales cae la producción renal de eritropoyetina (por ejemplo: insuficiencia renal crónica, etc.) el paciente desarrolla anemia sin que una fuente extrarenal produzca una cantidad suficiente de esta hormona como para mantener sus niveles en rango normal. Por esta razón, la anemia es siempre una situación patológica incluso en el paciente muy anciano (2).

b) La disminución en la reabsorción de sodio a nivel del asa ascendente gruesa de Henle, propia de los ancianos y descrita por primera vez por Macías Núñez y colaboradores, también se halló presente en los muy ancianos (108). Esta menor reabsorción local de sodio, conduce a las siguientes alteraciones: por un lado , a una disminución del aclaramiento de agua libre, con la consiguiente incapacidad para diluir la orina (Tabla 11) y por otro, a un deterioro de la tonicidad medular renal, la cual al verse afectada ocasiona una reducción en la capacidad reabsorbedora agua libre (Tc de agua libre) por parte de los túbulos colectores en estado de antidiuresis (liberación de vasopresina) (7).

El asa ascendente gruesa de Henle (AAGH) consta de un co-transportador sodio-potasio-2 cloro sensible a bumetanida (NK2Cl), y que es una proteína codificada por el gen SLC12A1, el cual está localizado en el cromosoma 5 q15-21. Este co-transportador, de localización apical, permite la reabsorción local (como su nombre lo señala) de sodio, potasio y cloro. Como antes se mencionara (sección fisiología renal) el gradiente de concentración que permite el funcionamiento de este transportador nace de la actividad de una

bomba sodio-potasio ATP-asa (N-K ATP-asa) localizada en el polo capilar de la célula tubular, y que realiza extrusión de sodio hacia el compartimiento intersticial a la vez que introduce potasio al compartimiento intracelular (Figura 3). En el AAGH existe otro fenómeno asociado al anterior: el potasio ingresa a la célula por dos vías, una co-transportado con sodio y cloro (co-transportador NK2Cl), y la otra por medio de la bomba NKATPasa. Pero, dado que el potasio se dirige además hacia la luz tubular, a través de un canal de potasio regulado por ATP (ROMK), impulsado por un gradiente químico, esta recirculación de potasio termina generando una luz tubular electropositiva, lo cual estimula la reabsorción de calcio y magnesio por vía paracelular (Figura 4). Estudios en ratas ancianas han documentado una reducción significativa en el número de co-transportadores NK2Cl en comparación con ratas jóvenes (109). Este fenómeno podría dar explicación al hecho antes descrito de la existencia de una menor reabsorción de sodio a nivel del AAGH en personas muy ancianas sanas si dichos transportadores NK2Cl estuviesen también disminuidos en el riñón humano muy envejecido. Desde ya que la menor reabsorción de sodio en el AAGH, así como también en los sectores distales (3) podría dar cuenta de la mayor excreción fraccional de sodio y cloro observada en el grupo muy anciano respecto del grupo joven ante una restricción de volumen de 8 horas (Tablas 12 y 13). Sin embargo, tras una expansión hidrosalina dicha excreción de sodio y cloro se igualó entre los distintos grupos etarios estudiados. Desde el punto de vista clínico, la mencionada reducción en la capacidad tubular (AAGH) para reabsorber sodio propicia la depleción

de sodio y sus consecuencias clínicas: hiponatremia por déficit de sodio y/o hipovolemia real, cuando el muy anciano se ve sometido a dietas hiposódicas y/ o tratamiento con diuréticos (51). Además, la hipotonicidad medular senil lleva a la reducción de la capacidad de concentración urinaria, y ésta a la deshidratación ante situaciones de elevada pérdida de agua o bajo aporte de la misma (51).

c) En cuanto al manejo tubular de potasio en el muy anciano se observó que, expresado tanto como EFK como por GTTK, dicho manejo en el muy anciano no difiere de aquel del joven, tanto en situación de restricción hídrica como de expansión (Tabla 12). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, dada la marcada caída de filtrado glomerular que normalmente posee el muy anciano (lo cual debiera acompañarse de un aumento compensatorio de la EFK), esta situación refleja en realidad una limitación relativa para excretar potasio, ya sea por un defecto en la secreción distal de este catión y/o por un aumento en su reabsorción (51,83). Desde el punto de vista clínico, esta característica de la fisiología renal del potasio del muy viejo explicaría la facilidad con que este grupo etario desarrolla hiperkalemia al ser medicados con fármacos que propician el ahorro de potasio, tales como los inhibidores de la enzima convertidora (enalapril, etc.) y/o los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (losartan, etc.) (51,110-111)

d) Con respecto a la excreción de cationes divalentes (calcio y magnesio) sólo se documentó un aumento significativo en la excreción (relativa y absoluta) de calcio y magnesio en situación de expansión de volumen. Dado que es sabido que el aumento de flujo tubular

induce una mayor excreción de electrolitos (por disminución de su absorción), y que el calcio y el magnesio son altamente reabsorbidos a nivel del AAGH (7), la cual funciona menos en el muy anciano (69,108), podrían interpretarse estos hallazgos de la siguiente manera: la menor reabsorción de electrolitos en el AAGH documentada en el muy anciano podría no llegar a alterar la reabsorción de calcio y magnesio en situación de contracción de volumen (flujo tubular lento y mayor eficiencia tubular para la reabsorción), pero si podría expresar dicha incapacidad relativa para la reabsorción de estas sustancias durante una situación de expansión de volumen, en la cual el mayor flujo tubular podría dificultar una reabsorción eficiente de estos cationes divalentes en el muy anciano.

e) En el presente estudio se documentó una mayor excreción de urea, fundamentalmente en situación de contracción de volumen en el muy anciano (Tabla 14). Asimismo, la excreción absoluta de urea fue significativamente mayor en el grupo muy ancianos en situación de expansión de volumen. Dado que estudios en ratas envejecidas han demostrado un menor número de canales de urea (UT1) a nivel de los túbulos colectores respecto de las ratas jóvenes (23,99), se podría postular que el incremento en la excreción urinaria de urea observado en el muy anciano podría deberse a una posible disminución de dicho canales de urea a nivel tubular distal. Este aumento en la excreción urinaria de urea documentado en el muy anciano podría ser uno de los factores que expliquen la hipouremia y la nocturia (diuresis osmótica) característica del geronte (85,87,99)

f) Por el contrario, la falta de diferencia observada entre los grupos etarios estudiados en la excreción urinaria de ácido úrico y fósforo en distintos escenarios (contracción y expansión de volumen) (Tabla 14), siendo estas sustancias reabsorbidas fundamentalmente a nivel del túbulo proximal (7), podría interpretarse este hecho como una evidencia más que refuerza la observación de que la vejez avanzada no afecta significativamente la funcionalidad de este segmento.

Protocolo III

Durante la prueba de furosemida no se observó diferencia significativa en ningún valor de EF basal (pre-furosemida), ni en ningún valor pico post-furosemida entre el grupo joven y muy anciano, a excepción de la EF basal de sodio y cloro que fueron levemente ($p=0.05$) más elevadas en el grupo muy anciano. No obstante, la EFK promedio post-furosemida mostró un valor significativamente más bajo en el grupo muy anciano respecto del joven. Este hallazgo podría ser explicado por la capacidad tubular reducida para excretar potasio que tienen los gerontes (83). Asimismo, la EFK post-furosemida pico fue lograda más tardíamente por los voluntarios muy ancianos en comparación con los jóvenes: 120 min. Vs. 30 min. respectivamente (86).

La excreción urinaria de potasio post-furosemida se ve incrementada en el joven por un aumento en la oferta de sodio a los túbulos colectores tras lo cual se estimula la reabsorción local de sodio, lo cual lleva a un aumento de la electronegatividad del lumen tubular y en consecuencia a la secreción de potasio (y protón). Además, la furosemida aumenta en el riñón sano la excreción de potasio por estimulación de un hiperaldosteronismo secundario a raíz del estímulo de hipovolemia que genera. Resulta entonces que la reducida capacidad excretoria de potasio en orina observada en los ancianos ha sido atribuida en la literatura a sus menores niveles de aldosteronemia y/o menor respuesta tubular a la aldosterona (resistencia a la aldosterona) (46). En este estudio los niveles de aldosterona pre y post administración de furosemida fueron significativamente más altos en el grupo muy anciano. Además en

ambos grupos hubo un aumento significativo de la aldosteronemia post administración de furosemida (86). Todos estos hallazgos sugieren que la resistencia a la aldosterona pareciera ser el mecanismo que explicaría en los muy ancianos su menor capacidad de excreción tubular de potasio. En este estudio se observó también una tendencia a valores basales (pre-furosemida) más elevados de EFNa y EFCI en el grupo muy anciano, este fenómeno reflejaría la tendencia a una menor reabsorción de sal por parte de los túbulos seniles como se comentara en la discusión del protocolo II.

Se documentó además una tendencia ($p=0.05$) a una menor EFNa promedio y a una significativamente menor ($p=0.03$) EFCI promedio en los muy ancianos después de la infusión de furosemida (Tablas 17 y 18), así como una excreción urinaria absoluta post-furosemida de sodio, potasio y cloro significativamente menores ($<p=0.05$) en los muy viejos en comparación con los jóvenes (Tabla 19). Este fenómeno podría ser interpretado como consecuencia a una menor respuesta tubular a la furosemida por parte del muy anciano ya que la función del AAGH, sitio de acción de la furosemida, y la respuesta tubular distal a la aldosterona, ambos factores necesarios para que se exprese el accionar de este diurético, ya se encuentra alterados (disminuidos) por el proceso de envejecimiento (86). Finalmente no se observó diferencias significativas en el valor pico post furosemida ni de la EFNa ni de la EFCI entre los muy ancianos y los jóvenes, salvo por el hecho de que ambas respuestas pico fueron más tardías en los muy ancianos: 120 min vs 30 min,

respectivamente. Nuevamente, una respuesta excretora más tardía por parte de los muy ancianos podría explicarse, como antes se expresara, a raíz de los cambios funcionales tubulares seniles: disfunción del AAGH y resistencia tubular distal a la aldosterona.

Algo similar se documentó respecto de la acidificación distal: se observó que luego de la infusión de furosemida, hubo una adecuada respuesta (descenso del pH urinario) en ambos grupo etarios, sólo difiriendo significativamente el tiempo al cual fue lograda esta respuesta, la cual fue más tardía en el grupo muy anciano (300 minutos), respecto del grupo joven (120 minutos). Tal vez, la menor reabsorción de sodio que se observa en el grupo muy anciano, secundaria a una resistencia a la aldosterona por parte de los túbulos seniles, podría hacer que la luz tubular sea menos electronegativa en los muy ancianos, con lo cual habría menor estímulo para realizar la secreción de protones por parte de las células intercalares del túbulo colector, requiriéndose más tiempo para alcanzar la óptima respuesta de acidificación. Otra hipótesis, que no invalida la anterior, podría ser la de una menor respuesta de las células intercalares seniles (bomba H⁺ ATPasa) al estímulo de la aldosterona.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Hubiese sido preferible contar con un mayor número de individuos para el estudio, así como que todos los voluntarios muy ancianos hubiesen sido los mismos en los diversos protocolos que conformaron el presente estudio, pero esto se vio limitado por un lado por la dificultad de encontrar voluntarios muy ancianos sanos (estrictos criterios de inclusión-exclusión), y por otro lado a raíz de la inestabilidad clínica que las personas muy ancianas frecuentemente presentan a lo largo del tiempo, lo cual hizo que muchos de ellos reunieran criterios de exclusión que les impidieron participar en todas las etapas del estudio.

Conclusión

El presente estudio permite concluir respecto de las variables fisiológicas estudiadas que el sujeto muy anciano sano posee, en comparación con el sujeto sano joven, un filtrado glomerular reducido de alrededor de 50 ml/minutos/1.73 m², una reserva renal conservada pero de menor magnitud, una función túbulo-intersticial proximal preservada en lo que a síntesis de eritropoyetina y reabsorción de sodio, fosforo y ácido úrico respecta, aunque es sugestiva la presencia en este segmento de un posible mecanismo de retrofiltración tanto de creatinina como de sodio. Posee además una reducción en la reabsorción de sodio a nivel del asa ascendente gruesa de Henle, fenómeno que se traduce en un menor aclaramiento de agua libre y en una hipotonicidad medular con la consiguiente alteración de la capacidad de dilución y concentración urinarias respectivamente. Asimismo, como consecuencia de los cambios seniles de este segmento, se llegó a documentar la presencia de un aumento en la excreción urinaria de cationes divalentes (calcio y magnesio) ante situaciones de expansión de volumen. También se observó una alteración funcional del túbulo colector posiblemente secundaria a una resistencia a la aldosterona que se tradujo en una relativamente baja secreción de potasio, respuesta disminuida a la furosemida y lenta acidificación distal. Los cambios funcionales documentados a nivel de la rama ascendente gruesa del asa de Henle y del túbulo colector explicarían la mayor excreción basal de sodio y urea que se observó en el muy anciano.

El conjunto de todas estas particularidades descritas respecto de la fisiología renal del muy anciano sano permitirían dar cuenta de gran parte de los disturbios del medio interno que frecuentemente se observan durante la práctica geriátrica.

FIGURA 3: Manejo de sodio por parte de la rama ascendente gruesa de Henle

Na⁺: sodio

K⁺: potasio

NKCC2: transportador sodio potasio 2 cloro

P: Bomba sodio-potasio ATPasa

H⁺: protón

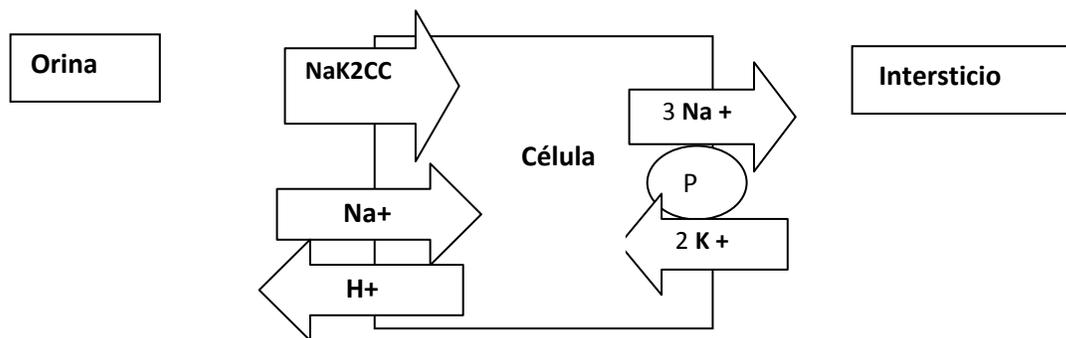
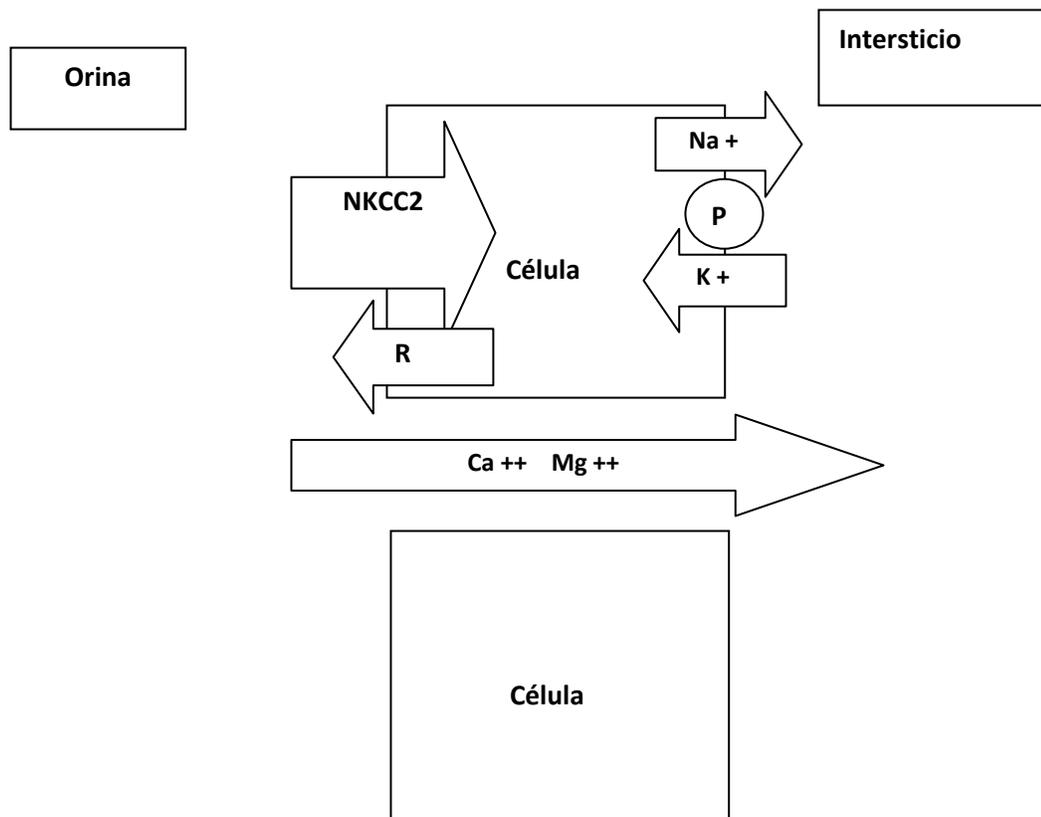


FIGURA 4: Manejo de potasio por parte del asa ascendente gruesa de Henle

Na +: sodio
K +: potasio
Ca ++: calcio
Mg ++: magnesio
R: canal ROMK
NKCC2: transportador sodio potasio 2 cloro
P: Bomba sodio-potasio ATPasa



BIBLIOGRAFÍA

- 1) López Novoa JM, Paz Bouza JI, Gonzalez Sarmiento R, Macías Núñez JF. Biología del envejecimiento. En Macías Núñez JF, Guillén Llera F, Ribera Casado JM. (Eds). Geriatría desde el principio. Barcelona. Glosa. 2000: 15-38
- 2) Forciea M. Biology of Aging. En Geriatrics secrets. In Forciea MA, Lavizzo-Mourey R, Schwab E (Eds). Philadelphia. Hanley & Belfus. 2000: 7-9
- 3) Musso CG. Geriatric nephrology and the 'nephrogeriatric giants'. International Urology and Nephrology.2002;34(2):255-256
- 4) Musso CG, Núñez JF. Feed-back between geriatric syndromes: general system theory in geriatrics. Int Urol Nephrol. 2006;38(3-4):785-6
- 5) Lewin R. Complejidad. Barcelona. Metatemas.1995
- 6) Vander A. Fisiología renal. Mexico. Interamericana-McGraw-Hill.1993
- 7) Rennke H, Denker B. Renal Pathophysiology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 1994
- 8) Soriano Cabrera S, Hernando Avendaño L. Procedimiento diagnóstico y valoración del enfermo con insuficiencia renal crónica. En Hernando Avendaño L (Ed.). Nefrología Clínica. Buenos Aires. Panamericana. 801-15
- 9) Guyton AC, Hall JE. Manual de Fisiología Médica. Madrid. McGraw-Hill-Interamericana. 2002
- 10) Ortiz Arduán A, Tejedor Jorge A, Rodríguez Puyol D. Fisiopatología del fracaso renal agudo. En Hernando Avendaño L (Ed.). Nefrología Clínica. Buenos Aires. Panamericana: 739-747
- 11) Dworkin LD, Brenner BM. The renal circulations. En Brenner BM, Levine S (Eds). Philadelphia. Saunders. 2004: 309-352
- 12) Maddox DA, Brenner BM. Glomerular Ultrafiltration. En Brenner BM, Levine S (Eds). Philadelphia. Saunders. 2004: 353-412

- 13) Kokko J. Overview of renal physiology. En Kokko JP, Tannen RL (Eds). Fluids and Electrolytes. Philadelphia. Saunders. 1996: 841-61
- 14) Liedtke RR, Duarte CG. Laboratory protocols and methods for the measurements of glomerular filtration rate and renal plasma flow. En Duarte CG, Hunt JC (Eds). Renal functional Tests. Boston. Little Brown and Company. 1980:49-63
- 15) Bianchi C. Non-invasive methods for the measurement of renal function. En Duarte CG, Hunt JC (Eds). Renal functional Tests. Boston. Little Brown and Company. 1980:65-84
- 16) Schüek. O. Examination of kidney function. Boston. Martinus Nijhoff Publisher. 1984.
- 17) Prié D, Friedlander G. The clinical assessment of renal function. En Cameron S, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E. (Eds). Oxford. Oxford University Press. 2006. (version electrónica): 1-35
- 18) Silkensen JR, Kasiske BL. Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis, and kidney biopsy. En Brenner BM, Levine S (Eds). Philadelphia. Saunders. 2004: 1108-1150
- 19) Duarte CG, Elveback LR, Liedtke RR. En Duarte CG, Hunt JC (Eds). Renal functional Tests. Boston. Little Brown and Company. 1980:1-28
- 20) Matos P, Duarte-Silva M, Drukker A, Guignard JP. Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney. *Pediatric research* 1998; 44 (5):639-41.
- 21) Sjöström PA, Odland BG, Wolgast M. Extensive tubular secretion and reabsorption of creatinine in humans. *Scand J Urol Nephrol*. 1988; 22(2):129-131

- 22) Musso CG, Michelángelo H, Vilas M, Reynaldi J, Martinez B, Algranati L, Macías Núñez JF. Creatinine reabsorption by the aged kidney. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(3):727-31.
- 23) Macías Núñez JF, López Novoa JM. Physiology of the healthy aging kidney. En Macías Núñez JF, Cameron JS, Oreopoulos D (Eds). *The aging kidney in health and disease*. New York. Springer. 2008: 93-112
- 24) Schwartz R. Fluid, electrolyte, and acid-base changes during renal failure. En Kokko JP, Tannen RL (Eds). *Fluids and Electrolytes*. Philadelphia. Saunders. 1996: 487-532
- 25) Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998; 32(1): 23-31
- 26) Lacy C, Armstrong, Goldman M, Lance L. Cimetidine. En *Drug information handbook International*. Hudson. Lexi-comp. 2000: 39-40
- 27) Hilbrands L, Artz M, Wetzel FM, Koene RAP. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney International*. 1991; 40 (6): 1171-1176
- 28) Blake J. Pyrimethamine. En *Physician's Drug Handbook*. Springhouse. Springhouse Corporation. 1993:923-924
- 29) Lacy C, Armstrong, Goldman M, Lance L. Trimethoprim. En *Drug information handbook International*. Hudson. Lexi-comp. 2000: 1540-1541
- 30) Lacy C, Armstrong, Goldman M, Lance L. Dapsone. En *Drug information handbook International*. Hudson. Lexi-comp. 2000: 420-421
- 31) Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S. Measurement of renal functional reserve in children. *Pediatr Nephrol*. 2004;19 (10): 1132-1136

- 32) Bosch J. Renal reserve: a functional view of glomerular filtration rate. *Seminars in nephrology*.1995; 15 (5): 381-385
- 33) Moe OW, Baum M, Berry C, Rector F. Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride, and water. En Brenner BM, Levine S (Eds). Philadelphia. Saunders. 2004: 413-452
- 34) Knepper MA, Gamba G. Urine concentration and dilution. En Brenner BM, Levine S (Eds). Philadelphia. Saunders. 2004: 599-636
- 35) Adroque H, Wesson D. Mechanisms of potassium homeostasis. En Adroque H, Wesson D, (Eds). Potassium. Houston 1992 Libra & Gemini: 74-5
- 36) Field M, Berliner R, Giebisch G. Renal potassium management regulation. En Maxwell M, Kleeman C, Narins R (Eds). Buenos Aires. Panamericana. 1991:130-132
- 37) Rose B, Post T. Homeostasis del potasio. En Rose B, Post T (Eds). Transtornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base. Madrid. Marban. 2002: 383
- 38) Halperin ML, Goldstein MB. Fluid electrolyte, acid-base physiology. Philadelphia. Saunders. 1999
- 39) Adroque H, Wesson D. Volume and tonicity of body fluids. En Adroque H, Wesson D, (Eds). Salt and Water. Houston. Libra & Gemini. 1993
- 40) Brown D, Nielsen S. The cell biology of vasopressin action. En Brenner BM, Levine S (Eds). Philadelphia. Saunders. 2004: 573-597
- 41) Tauchi H , Tsuboi K , Okutani J . Age changes in the human kidney of the different ages. *Gerontología* 1971; 17(2): 87-97
- 42) Brown WW, Davis BB, Spry LA, Wongsurawat N, Malone JD, Domoto DT. Aging and the kidney. *Arch Intern Med* 1986;146(9):1790-6

- 43) Zhou X, Laszik Z, Silva F. Anatomical changes in the aging kidney. En Macías Núñez JF, Cameron S, Oreopoulos D (Eds). The aging kidney in health and disease. New York. Springer. 2008: 40-54
- 44) Zhou X, Saxena R, Liu Z, Vaziri ND, Silva F. Renal senescence in 2008: progress and challenges. *Int Urol Nephrol*. 2008; 40(3): 823-839
- 45) Mc Lachlan M. Anatomic structural and vascular changes in the aging kidney. En Macías Núñez JF (Ed). *Renal Function and Disease in the Elderly*. Butterworths, London, 1987 ; 3-26.
- 46) Macías Núñez JF. The normal ageing kidney – morphology and physiology. *Review in Clinical Gerontology*. 2008;18: 176-197
- 47) Kaplan C , Pasternack B , Shah H , Gallo G. Age related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975; 80(2): 227-34.
- 48) Elias H, Henning A, Schwartz D. Stereology: applications to biomedical research. *Physiol Rev*. 1971; 51(1): 158-200.
- 49) Anderson S, Meyes T, Brenner B. Mechanisms of age-associated glomerular sclerosis. En Macias-Núñez J, Cameron S (Eds). *Renal Function and Disease in the Elderly*. Butterworths, London. 1987 ; 49-66.
- 50) Lopez-Novoa J, Montañes I. Changes in renal function and morphology in aging laboratory animals. En Macias-Núñez J, Cameron S (Eds). *Renal Function in the Elderly*. Butterworth. London; 1987 ; 164-70.
- 51) Musso CG, Macias Núñez J, Shifis H, Fainstein I, Galinsky D. El paciente con trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y ácido base. En Macías Núñez JF (Ed). *Geriatría desde el Principio*. Barcelona. Masson: 2000
- 52) Darmary E, Offer J, Woodhouse M. The parameters of the ageing kidney .*J Pathol* 1973; 109(3): 195-207.
- 53) Murata K, Horiuchi Y. Age-dependent distribution of acidic glycosaminoglycans in human kidney tissue. *Nephron* 1978; 20(2): 111-18.

- 54) De Toro Casado R, Macias-Nuñez J F. Características fisiológicas del envejecimiento renal : consecuencias clínicas. *Anales de Medicina Interna* 1995;12(4): 157-9.
- 55) Ljungqvist A, Lagergren C. Normal intrarenal arterial pattern in adult and ageing human kidney. A microangiographical and histological study. *J Anat.* 1962; 96: 285-300.
- 56) Takazura E, Sawabu N, Handa A, Takada A, Shinoda A, Takeuchi J. Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 1972; 2(4): 224-30.
- 57) Davies D, Shock N. Age changes in glomerular filtration rate effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29(5): 496-507.
- 58) Rowe J, Andres R, Tobin J, Norris A, Shock N. The effects of age on creatinine clearance in man: a cross sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31(2): 155-63.
- 59) Lindeman R. Renal hemodynamics and glomerular filtration and their relationship to ageing. En Martinez Maldonado M. *Hypertension and renal disease in the elderly*, Blackwell Cientific Publication Boston 1992: 10-25.
- 60) Fliser D, Zeier M, Nowack R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3(7): 1371-77
- 61) Musso C, Reynaldi J, Martinez B, Pierángelo A, Vilas Manuel, Algranati L. Renal reserve in chronic renal disease: comparison between young and old patients. *Nephrovention Journal (electronic journal)*. Vol 3. 2009
- 62) Musso CG, Macías Núñez JF. El paciente anciano. En Ayus JC, Caramelo C, Tejedor A. (Eds). *Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base*. Buenos Aires. Panamericana.2007: 577-93
- 63) Hollenberg N, Adans D, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP. Senescens and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 1974;34(3):309-316.

- 64) Miller J, McDonald R, Shock N. Age changes in the maxima rate of tubular reabsorption of glucose. *J Gerontol* 1952; 7(2):196-200.
- 65) Frocht A, Fillit H. Renal disease in the geriatric patient. *J Am Ger Soc.* 1984; 32(1): 28-43.
- 66) Chapman A, Legrain M. Acute tubular necrosis and interstitial nephritis. En Hamburguer J, Crosnier J, Grunefeld J (Eds). *Nefrology* . New York. Hamburguer. 1979 ; 383.
- 67) Lameire N, Verspeelt J, Vanholder R, Ringoir S. A review of the pathophysiology, causes and prognosis of acute renal failure in the elderly. *Geriatric Nephrology and Urology* 1991;1: 77-91.
- 68) Baert L, Steg A. Is the diverticulum of the distal and collecting tubules a preliminary stage of the simple cyst in the adult ? *J Urol* 1977; 118(5): 707-10.
- 69) Musso CG, Fainstein I, Kaplan R, Macías Núñez JF. Tubular renal function in the oldest old. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2004; 39(5):314-9
- 70) Musso CG, Musso CA, Joseph H, De Miguel R, Rendo P, Gonzalez E, Algranati L, dos Ramos Farias E. Plasma erythropoietin levels in the oldest old. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(2):259-62.
- 71) Macias-Núñez J, Cameron J. Renal function in the elderly. En Cameron J, Davison A, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E (Eds). *Oxford Text-book of Clinical Nephrology.* Oxford University Press. Oxford 1992: 56-70.
- 72) Strandhoy JW, Ott CE, Schneider EG, Willis LR, Beck NP, Davis BB, Knox FG. Effects of prostaglandins E1 y E2 on renal sodium reabsorption and Starling forces. *Am J Physiol* 1974; 226(5):1015-21
- 73) Licht A, Stein S, McGregor CW, Bourgoignie JJ, Bricker NS. Progress in isolation and purification of an inhibitor of sodium transport obtained from dog urine. *Kidney Int.* 1982; 21(2):339-44

- 74) Cox J, Shalaby W. Potassium changes with age. *Gerontology* 1981;27(6): 340-341.
- 75) Taberero Romo J. Proximal renal function and renal acidification in the aged. En Cameron J, Davison A, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E (Eds). *Renal function and disease in the elderly*. Oxford University Press Oxford ,1992 ;143-58.
- 76) Macías Núñez J, Musso CG. Nefrogeriatria. En d "Hyver C, Gutierrez Robledo L (Eds). *Geriatría*. Méjico. Manual Moderno. 2006: 443-453
- 77) Beauchene RE, Fanestil DD, Barrows CH. The effect of age on active transport and sodium-potassium-activated ATPase activity in renal tissue of rats. *J Gerontol* 1965; 20:306-10.
- 78) Musso C, Fainstein I, Kaplan R, Galinsky D, Macías Nuñez JF. El paciente con alteraciones ácido-base y electrolíticos. En JF Macias, F Guillén Llera & JM Rivera Casado (Eds) *Geriatría desde el principio*. Barcelona. Glosa. 2001: 245-5
- 79) Andreucci V, Russo D, Cianciaruso B, Andreucci M. Some sodium, potassium and water changes in the elderly and their treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 <Suppl 9> : 9-17
- 80) Rowe JW, Shock NW, De Fronzo RA. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 1976; 17(4): 270-8
- 81) Musso CG, Ghezzi L, Ferraris J. Renal physiology in newborns and old people: similar characteristics but different mechanisms. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(2):273-6
- 82) Lye M. Distribution of body potassium in healthy elderly subjects. *Gerontologie* 1981; 27(5):286-92.
- 83) Musso CG, Miguel R, Algranati L, Farias Edos R. *Int Urol Nephrol*. 2005;37(1):167-70

- 84) Eiam-Ong S, Sabatini S. Effect of ageing and potassium depletion on renal collecting tubule k-controlling ATPases. *Nephrology* 2002; 7: 87-91.
- 85) Musso CG, Macías Núñez JF. El riñón anciano: morfología y función. Principales nefropatías. En Salgado A, Guillén F, Ruipérez I. (Eds). *Manual de Geriatria*. Barcelona. Masson. 2002:399-412.
- 86) Musso CG, Reynaldi J, Vilas M, De Miguel R, Imperiali N, Algranati L. Fractional excretion of K, Na and Cl following furosemide infusion in healthy, young and very old people. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(1):273-277
- 87) Musso CG, Caceres J, Peralta M, Luque K, Varela F, Farias E, Algranati L. Fractional excretion of urea in severely dehydrated elderly with dementia. *Electron J Biomed* 2005;1:32-35
- 88) Musso CG, Alvarez Gregory J, Macías Núñez JF. Renal handling of uric acid, magnesium, phosphorus, calcium, and acid base in the elderly. En Macías Núñez, Cameron S, Oreopoulos D (Eds). *Renal Ageing : Health and Disease*. New York. Springer. 2008: 155-171
- 89) Musso CG, Macías Núñez JF. Renal physiology in the oldest old: the Sphinx remakes her question. *International Nephrology and Urology*. 2005; 37 (3): 653-654. (Editorial)
- 90) Robinson K. Assessing function. En Forciea MA, Lavizzo-Mourey R, Schwab EP (Eds). *Geriatric Secrets*. Philadelphia. Hanley & Belfus. 2000: 121-128
- 91) Vega Vega JL, Bueno Martínez MB, Buz Delgado J. Sociología del envejecimiento. *Geriatría desde el principio*. En Macías Núñez JF, Guillén Llera F, Ribera Casado JM (Eds). Barcelona. Glosa.2001: 39-54
- 92) Brown E, Chabers EJ, Eggeling C, Watson M. *End of life care in nephrology*. Oxford. Oxford University Press. 2007

- 93) Macías Núñez JF, Marin Larrain PP, Pintos A, García Iglesias C. El anciano hipertenso. Geriatria desde el principio. En Macías Núñez JF, Guillén Llera F, Ribera Casado JM (Eds). Barcelona. Glosa.2001: 283-304
- 94) Manzarbeitia Arambarri J. Diabetes Mellitus. Patología Tiroidea. En Salgado A, Guillén F, Ruipérez I. (Eds). Manual de Geriatria. Barcelona. Masson. 2000: 493-505
- 95) Woodward Smith T. Approach to the patient with cardiovascular disease. Cardiovascular diseases. En Bennett CJ, Plum F. (Eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. Saunders. 1987: 166-367
- 96) Ockner R. Clinical Approach to liver diseases. Diseases of the liver, gallbladder and bile ducts. En Bennett CJ, Plum F. (Eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. Saunders. 1987: 752-816
- 97) Schwab E. Rheumatologic conditions in the elderly. En Forciea MA, Lavizzo-Mourey R, Schwab EP (Eds). Geriatric Secrets. Philadelphia. Hanley & Belfus. 2000: 239-242
- 98) Jiménez Páez JM, Guerra Martínez JA. Cáncer en el anciano. En Salgado A, Guillén F, Ruipérez I. (Eds). Manual de Geriatria. Barcelona. Masson. 2000: 507-523
- 99) Musso CG, López Novoa JM, Macías Núñez JF. Manejo de agua y sodio por el riñón senescente. Interpretación de las técnicas para su estudio funcional. Rev Esp Geriatr Gerontol 2005; 40 (2): 114-119
- 100) Nathan D. Hematologic diseases. En Bennett CJ, Plum F. (Eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. Saunders. 1987: 817-892
- 101) Gill G. Endocrine and reproductive disease. En Bennett CJ, Plum F. (Eds) Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. Saunders. 1987: 1176-1245

102) Heimburger D. Nutritional diseases. En Bennett CJ, Plum F. (Eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. Saunders. 1987:1139 - 1158

103) Turino G. Respiratory disease. En Bennett CJ, Plum F.(Eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. Saunders. 1987: 368-390

104) Pagano M, Gauvreau K. Fundamentos de Bioestadística. México. Thomson Learning. 2000

105) Dawson Saunders B, Trapp RG. Bioestadística Médica. México. Manual Moderno.1993

106) Musso CG, Reynaldi J, Imperiali N, Algranati L, Oreopoulos DG. Inhibition of renal reserve in chronic renal disease. Nephrovention vol2.2007 (electronic journal)

107) Musso CG, Reynaldi J, Martinez B, Pierángelo A, Vilas M, Algranati L. Renal reserve in the oldest old. Int Urol Nephrol. 2010 (en prensa)

108) Macías Núñez JF, Garcia Iglesias C, Bondía Román A, Rodríguez Combes JL, Corbacho Becerra L, Tabernero Romo JM, De Castro del Pozo S. Renal handling of sodium in old people: a functional study. Age and ageing. 1978; 7(3): 178-181.

109) Musso CG, Macías-Núñez JF. Dysfunction of the thick loop of Henle and senescence: from molecular biology to clinical geriatrics. Int Urol Nephrol. 2010 (en prensa)

110) Lacy C, Armstrong, Goldman M, Lance L. Enalapril. En Drug information handbook International. Hudson. Lexi-comp. 2000: 526-529

111) Lacy C, Armstrong, Goldman M, Lance L. Losartan. En Drug information handbook International. Hudson. Lexi-comp. 2000: 926-928

ANEXO I

1) Actividades básicas de la vida diaria (AVD): patológico si se documenta disfunción en por lo menos 2 de 8 items evaluados.

2) Actividades instrumentales de la vida diaria (AVDI): patológico si se documenta disfunción en por lo menos 2 de 8 items evaluados.

3) *Get up and go*: consiste en levantarse de una silla sin la ayuda de los brazos, caminar 3 metros, dar la vuelta y desandar lo caminado hasta volver a sentarse: patológico cometer algún error o hacer el circuito en más de 14 segundos,

4) *velocidad de la marcha*: patológico, recorrer 10 metros en más de 8 segundos

5) Minimental test, versión en español Test de Lobo (MEC): patológico, menos de 28 puntos de 35 totales.

6) Test del reloj: consiste en la realización del dibujo de un reloj de agujas con la correcta disposición de sus números y de sus manecillas según ejemplo de hora indicado. Resultado patológico ante su mala confección-

ANEXO II

Fórmulas para obtención de los resultados de la Prueba de Chaimovitz

$V\% = \text{Creatinina Plasmática} \times 100 / \text{Creatinina Urinaria} = \text{ml/dl FG}$

$\text{Aclaramiento Osmolar} = V\% \times \text{Osmolalidad Urinaria} / \text{Osmolalidad Plasmática}$

$\text{Aclaramiento de Agua} = V\% - \text{Clearance Osmolal} = \text{Función Asa de Henle}$

$\text{Aclaramiento de sodio (Na)}: V\% \times \text{Na Urinario} / \text{Na Plasmático}$

$\text{Aclaramiento de potasio (K)}: V\% \times \text{K Urinario} / \text{K Plasmático}$

$\text{Aclaramiento de Na y K}: V\% \times \text{Na} + \text{K Urinario} / \text{Na} + \text{K Plasmático}$

$\text{Aclaramiento de Agua} + \text{Aclaramiento Na} + \text{Aclaramiento K} = \text{Función Proximal}$

$\text{Aclaramiento de Agua} \times 100 / \text{Aclaramiento Agua} + \text{Aclaramiento Na} = \text{Reabsorción Distal}$

