

EL RIÑÓN EN EL ANCIANO

*Germán Mauricio Guevara Farfán
Médico Internista - Geriatra*

*Luis Ángel Toro López
Residente de Medicina Interna - Geriatría
Universidad de Caldas*

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un fenómeno universal pero los individuos y sus órganos envejecen a diferente ritmo (1,2). El Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) predice que para el año 2030, 72 millones de estadounidenses (20% de la población) tendrán 65 o más años (3). En Europa, los mayores de 65 años representaban cerca del 25% de la población en el año 2010, pero para el 2016 ya correspondían al 29,6% y se proyecta que alcanzarán el 51,2% para el año 2070 (4). La proporción de la población mayor de 65 años en EE.UU. se incrementó de 4% (3 de los 65 millones en el año 1900) al 12% (35 de los 280 millones en el año 2000); el número de personas por encima de 85 años está creciendo más rápido que cualquier otro grupo etario, y se proyecta que aumentará al 20% en el año 2030. A nivel mundial, se ha estimado que para el año 2050 la población anciana rondará los 2,1 billones (5), lo que correspondería a 1 de cada 6 habitantes en el mundo (6). La edad promedio ha aumentado debido a disminución en la natalidad y aumento en 20 años de la esperanza de vida sucedidos en la segunda mitad del siglo XX. Globalmente el patrón demográfico cambió de tener alto número de nacimientos y alta mortalidad a bajo número de nacimientos y retardo en la mortalidad, con un aumento significativo en la población de ancianos, lo que ha incrementado el diagnóstico de compromiso renal (7,8). Esto requiere cuidado coordinado por múltiples especialidades, con geriatras y nefrólogos jugando un papel clave en el tratamiento de estos pacientes (8,9).

Uno de los aspectos más importantes en la valoración nefrológica del anciano, es distinguir el envejecimiento renal normal y la nefropatía crónica, siendo estas frecuentemente confundidas en especial por la reducción de la tasa de filtración glomerular que tienen en común, aunque sin embargo existen muchas diferencias que pueden ser reconocidas en la práctica clínica (10). Este reconocimiento es esencial, ya que la falla renal es altamente prevalente en la población geriátrica y se asocia con pobres resultados en salud. Es innegable el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales y la introducción de nuevas definiciones de ERC (derivadas del NHANES III 1988-1994) que han expandido sus posibilidades diagnósticas: daño renal evidenciado por la presencia de marcadores renales anormales (proteinuria, imagenología alterada, células anormales en la orina, patología renal en la biopsia) o reducción de la TFGe (tasa de filtración

glomerular estimada) por debajo de 60 mL/min/1.73 m² de superficie corporal al menos durante 3 meses; aquí también se incluye la historia de trasplante renal (11). El NHANES III mostró que la prevalencia de ERC en la población adulta de EE.UU fue del 11% y que aumentó al 39.4% en los mayores de 60 años, frente al 12.6% y 8.5% en rangos de edad de 40 a 59 y 20 a 39 años respectivamente (12); si se compara esta alta prevalencia con la de diabetes mellitus (9.3%) o enfermedad cardiovascular (8.5%) por sí solas, puede observarse que la ERC es un significativo problema de salud. La incidencia de diálisis aumenta con la edad y la mayoría de sujetos en terapia de reemplazo renal dialítica son mayores de 60 años (13,14). Así, la adecuada identificación permitirá evitar intervenciones innecesarias y demás consecuencias de un diagnóstico errado en un individuo que en realidad se encuentra sano (10).

SENESCENCIA RENAL

El envejecimiento es un proceso fisiológico, no patológico; el anciano es capaz de mantener el equilibrio homeostático en condiciones de salud sin deteriorar su función, aunque su reserva funcional o capacidad para adaptarse a desafíos de restricción o sobrecarga sea limitada (15); este fenómeno se ha denominado homeostenosis (16). Por lo anterior, es necesario que todo médico que trate ancianos, reconozca esta limitante y evite daños por iatrogenia al momento de tomar decisiones diagnósticas o terapéuticas, debiendo considerar medidas tales como el ajuste de las dosis de los medicamentos (17). Aunque por la heterogeneidad fisiológica la edad cronológica puede no ser el mejor índice de envejecimiento, no contamos por ahora en la práctica clínica con otro que lo supere (18). El riñón cumple un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis sanguínea mediante cuatro funciones principales: 1) Regulación de agua y electrolitos. 2) Excreción de productos metabólicos de desecho. 3) Excreción de hidrogeniones y mantenimiento del pH sanguíneo. 4) Funciones endocrinas que incluyen secreción de renina, activación de la vitamina D y secreción de eritropoyetina (EPO). Tomándolas juntas, estas funciones garantizan valores constantes de agua, electrolitos y pH de la sangre. El organismo es muy sensible a estos factores; la alteración de la concentración de electrolitos o del pH, puede resultar en lesión severa de órganos y muerte (19). El envejecimiento está asociado con pérdida de la función y cambios en la estructura del riñón, y es acelerado por los factores de riesgo tradicionales para enfermedad renal crónica (ERC): hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y enfermedad vascular (20,21). Pero el impacto de este deterioro va más allá; estudios de cohorte han identificado asociación entre el nivel de la función renal con función física, cognitiva y enfermedad cardiovascular subclínica (22–25).

Con excepción de la función respiratoria, los cambios en la función renal debidos al envejecimiento normal son los más drásticos de cualquier órgano o sistema en el ser humano. Como sucede con otros sistemas de la economía, en edades más

tempranas existe una función renal residual muy grande que permite al individuo responder a demandas extras. Al envejecer, el anciano no manifiesta problemas en la regulación del volumen y la composición del líquido extracelular, pero cuando se presentan retos fisiológicos o patológicos, la capacidad de respuesta puede comprometerse. El envejecimiento involucra todos los aspectos del funcionamiento renal, pero es la tasa de filtración glomerular (TFG) la que se afecta con mayor severidad (11,17). Tradicionalmente se conoce que la declinación de la TFG comienza alrededor de los 30 años, a una velocidad cercana a 1 mL/min por año, pero como se verá más adelante, esto no es del todo cierto (26). Además de lo sucedido con la TFG, también se presentan cambios en la función tubular y endocrina con el envejecimiento: la respuesta a la deprivación de sodio es errática, la secreción de potasio también se compromete y predispone a los viejos a desarrollar hipercaliemia (19,27), y se altera la capacidad de concentración y dilución de la orina, siendo los ancianos más susceptible a la deshidratación (28). La incidencia de anemia de origen renal aumenta y la activación renal de la vitamina D parece disminuir, lo cual podría aumentar el riesgo de osteoporosis (29).

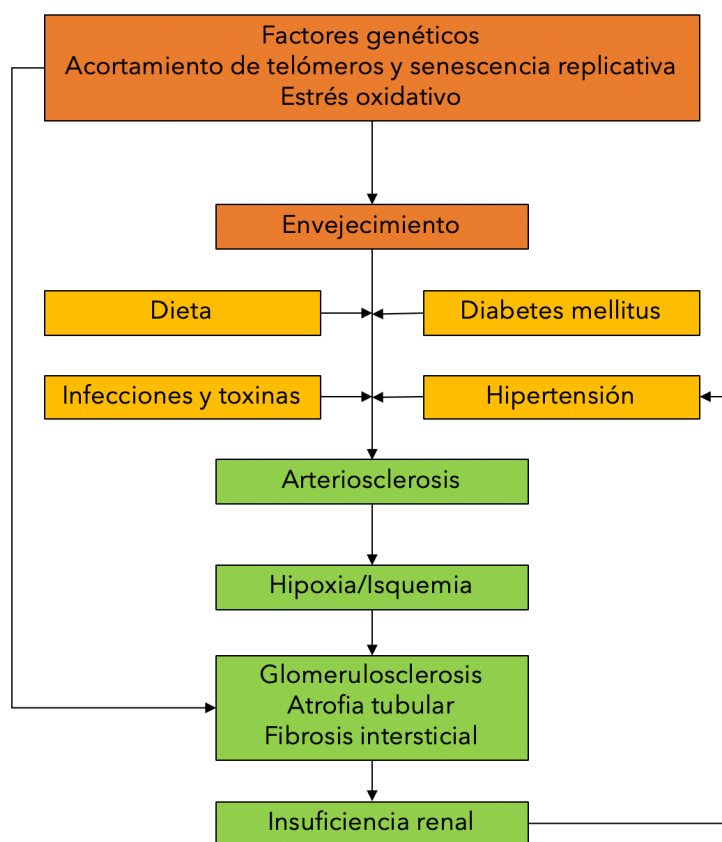


Fig. 1. Patogénesis del envejecimiento renal y la lesión renal asociada (30). Traducido y adaptado de Zhou XJ et al. *The aging kidney. Kidney Int.* 2008 Sep;74(6):710–20.

Se ha propuesto un proceso fisiopatológico entre la senescencia renal y la progresión a lesión renal (**Fig 1**); el entendimiento de este no es completo dado que no es fácil aislar aquellos sucesos naturales de los efectos acumulativos de noxas

deleterias, tales como toxinas y condiciones patológicas que se perpetúan en el tiempo. Los principales factores que se han reconocido son la senescencia replicativa y el estrés oxidativo, que en el transcurso de la vida se suman a otras variables incidentes que determinan cambios en el sistema renal, siendo el más importante la arteriosclerosis renal (30). Desde la década de los 50, se postuló la acumulación de radicales libres como responsable del daño celular que llevaba al envejecimiento, y en últimas, parámetro definitorio de la duración de la vida misma (31). Así, se ha considerado que la arteriopatía crea un entorno hipóxico-isquémico que produce los cambios morfológicos renales relacionados con la edad, como lo son la esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial. El punto de inflexión lo constituye la insuficiencia renal funcional subsecuente, que genera retroalimentación con el sistema renina-angiotensina-aldosterona para inducir hipertensión, culminando en un círculo de más daño arterial y arteriolar e isquemia renal (30). Este esquema aparentemente simple, se complica con la participación de otros actores como el género, síntesis e inhibición de óxido nítrico, sistema renina-angiotensina y la dieta (especialmente, la carga de sal y la restricción calórica) (30). Adicionalmente, desde el comienzo de este siglo, se han introducido varios conceptos que apuntan a complementar la comprensión del proceso de la senescencia, por ejemplo: la mitocondria como organela central en las teorías del envejecimiento y el lapso de la salud (32); la longitud telomérica como indicador de la edad biológica intrínseca y un surrogado del reloj mitótico (33), que incluso podría constituir un marcador y factor patogénico para progresión de ERC (34); el efecto de proteínas y genes asociados con el envejecimiento como es el caso de Klotho (35), cuya sobre-expresión puede incluso revertirlo por vía tanto dependiente como independiente del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23) (36); y la disregulación de la autofagia, que se ha implicado en la lesión celular durante enfermedades renales tanto en el compartimento tubulointersticial como en los glomérulos (37). Todas estas diversas vías fisiológicas, celulares y alteraciones en la expresión genética que ocurren con el envejecimiento renal, afectan la homeostasis, función y respuesta a las diferentes injurias (**Fig. 2**) (38).

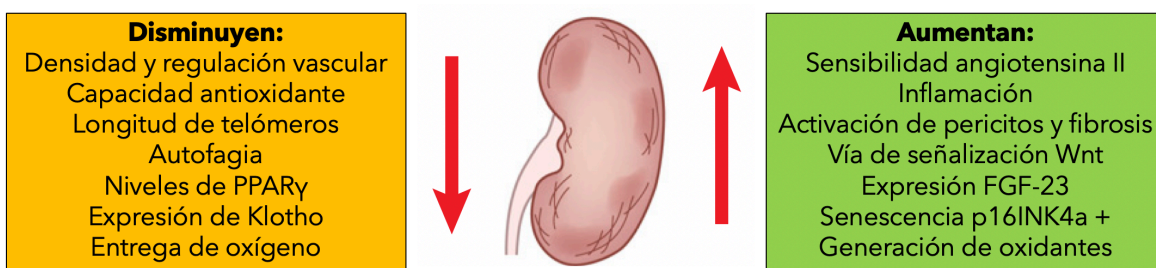


Fig. 2. Alteraciones en las vías celulares y fisiológicas en el envejecimiento renal. PPAR γ : Peroxisome proliferator-activated receptor- γ . FGF-23: fibroblast growth factor-23 (38). Traducido y adaptado de O'Sullivan ED et al. Renal aging: Causes and consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):407-20.

Con la intención de facilitar su comprensión, los principales cambios fisiológicos en el riñón (**Tabla 1**) pueden agruparse en dos grandes grupos: **estructurales** (a su

vez, macro y microanatómicos) y **funcionales** (11), de cuya descripción se encargará el resto del presente capítulo.

Tabla 1. Principales cambios renales relacionados con el envejecimiento (39)

Estructurales	Funcionales
<ul style="list-style-type: none"> • Masa renal reducida • Glomeruloesclerosis • Expansión mesangial • Cambios vasculares <ul style="list-style-type: none"> ○ Arteriosclerosis renal ○ Disautonomía vascular ○ Hialinosis subendotelial arteriolar • Cambios tubulo-intersticiales <ul style="list-style-type: none"> ○ Atrofia tubular ○ Degeneración grasa tubular ○ Reabsorción reducida de sodio ○ Secreción reducida de potasio ○ Fibrosis intersticial ○ Hipotonicidad de la médula 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución en la filtración, con importante variabilidad interindividual • Autorregulación vascular disminuida • Retención de sodio defectuosa bajo condiciones de contracción del volumen de plasma • Declinación en la habilidad para ajustar el balance ácido-base • Eliminación disminuida de medicamentos hidrosolubles en proporción a la declinación de la TFG, pero de forma variable • Declinación en la actividad del sistema renina-angiotensina

Traducido y adaptado de Aucella F et al. Beyond chronic kidney disease: the diagnosis of Renal Disease in the Elderly as an unmet need. A position paper endorsed by Italian Society of Nephrology (SIN) and Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG). J Nephrol. 2019 Apr 18;32(2):165–76.

CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA RENAL

Es muy importante mencionar el aspecto macroscópico del riñón del anciano que reportan los estudios post-mórtem. Más del 50% de los riñones exhiben un granulado fino sobre la superficie lisa y alrededor del 15% aparecen con cicatrices. A diferencia de las lesiones que se producen por pielonefritis, las cuales se asocian con caliectasia y se localizan en los polos, las que se observan con el envejecimiento ocurren en cualquier sitio y no deforman los cálices (40). Una de las principales consecuencias de los cambios morfológicos relacionados con la edad, es que un riñón microscópicamente normal pueda confundirse con uno lesionado e innecesariamente ser descartado para trasplante, aspecto de capital importancia hoy en día. La pérdida de la masa parenquimatosa renal, afecta principalmente la cortical respetando relativamente la médula, produciéndose adelgazamiento del parénquima y aumento del tejido conectivo (41). Los riñones incrementan su peso desde el nacimiento hasta los 40 o 50 años, alcanzando unos 400 gramos y 12 cm de longitud en la cuarta década de la vida, y disminuyendo aproximadamente 10% cada 10 años, hasta llegar a 180-200 gramos entre los 70 a 90 años (21,42,43).

A nivel microscópico, hay una disminución en el tamaño y el número total de nefronas (44), cambios tubulointersticiales, engrosamiento de la membrana basal glomerular y aumento en la glomeruloesclerosis (45). A esta apariencia histológica relacionada con la edad, se le denomina nefroesclerosis, y describe la combinación de 2 o más características histológicas: atrofia tubular, glomeruloesclerosis, fibrosis

intersticial mayor del 5%, arteriosclerosis y proliferación celular intimal en arteriolas pre-glomerulares (38,45). En la corteza renal, la incidencia de glomeruloesclerosis aumenta de menos del 5% a los 40 años a más del 30% a los 80 años, además de engrosamiento de la pared vascular arterial, hialinosis y esclerosis arteriolar. En la médula, la glomeruloesclerosis se acompaña de formación de canales directos entre arteriolas aferentes y eferentes, manteniendo el flujo sanguíneo medular y saltándose el paso por los glomérulos (escape intrarrenal y puentes capilares), lo que conduce a isquemia y reducción en su función. En ese orden de ideas, se combinan glomerulopenia funcional y glomeruloesclerosis estructural llevando a reducción progresiva en la TFG con el envejecimiento (45). Ahora bien, los cambios relacionados con la edad pueden complicarse por la presencia de comorbilidades comunes en el anciano como HTA, DM, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), aterosclerosis, uropatía obstructiva, infección urinaria recurrente y nefrotoxicidad por fármacos, de tal forma que no queda claro hasta dónde la declinación de la TFG con la edad sea fisiológica y qué nivel de TFG debe considerarse anormal en el anciano (9,46).

Cambios en la nefrona: Los cambios anatómicos renales más llamativos con el envejecimiento normal son la disminución en el número y el tamaño de las nefronas de la corteza renal, conservando relativamente las nefronas yuxtamedulares. Los riñones envejecen perdiendo nefronas de una manera estable: se nace con un número determinado en gran parte por el proceso de nefrogénesis in útero el cual está influenciado positiva o negativamente por el nexo materno-fetal; por ejemplo, el bajo peso al nacer (< 2.5 kg) se asocia con bajo número de nefronas al momento del parto, y la nefrogénesis postnatal que ocurre en todos, excepto en niños prematuros, es mínima. Esto significa que a medida que uno envejece, solo puede perder, no ganar nefronas (44). El número total de nefronas funcionales está determinado por la carga de nefronas (número total de nefronas funcionales al nacer: 606.000 a 1.430.000 por riñón) y por el porcentaje de pérdida postnatal de nefronas. La carga de nefronas al nacer tendrá un impacto notable sobre el número de nefronas funcionales en la vejez, conociéndose que desde la edad adulta (18-29 años) a la vejez (70-75 años), se pierden casi la mitad de las nefronas (44). Desafortunadamente, los mecanismos que subyacen a la pérdida de nefronas con el envejecimiento son inciertos (¿hiperfiltración?) (47).

Cambios vasculares: Estudios en más de 18.000 necropsias revelan que la arteriosclerosis renal es un hallazgo normal del envejecimiento independiente de la hipertensión, la cual solo la acelera. La progresión es clara luego de los 30 años, siendo más afectadas las pre-arteriolas que las arteriolas, pero menos que las pequeñas arterias (48). Por esta razón, los vasos más periféricos muestran más alteraciones, siendo muy notables a nivel de los polos renales. La íntima de la pared arterial llega a ser menos lisa, con aumento en el depósito de lípidos, calcio y tejido conectivo. En la media aumenta el depósito de colágeno y de células de músculo liso y se reduce el contenido de elastina, de tal forma que hay engrosamiento de la íntima que resulta en dilatación y pérdida de la elasticidad arterial (38). Esta rigidez

arterial aumenta la velocidad de la onda de pulso, lo que aumenta la transmisión de esta energía a la microvasculatura frágil, causando daño diseminado en varios órganos entre los que está el riñón, lo que aumenta la resistencia vascular y reduce el flujo sanguíneo renal (9). En las arterias mayores de 100 micrómetros de diámetro, por cada 1 micrómetro de aumento en el grosor de la íntima, aumenta la TA promedio en 1.6 mmHg, lo cual podría explicar el incremento en las cifras tensionales que se presenta con el envejecimiento, sin llegar a niveles de HTA. El flujo plasmático renal se reduce progresivamente en 10% por década: de 600 mL/min en el adulto joven a 300 mL/min a los 80 años, con una pérdida selectiva de la vascularización cortical y preservación del flujo sanguíneo medular (17). Sin embargo, estos cambios no siempre se observan al calcular la tasa de filtración glomerular (TFG). La heterogeneidad regional del engrosamiento intimal se correlaciona con la heterogeneidad regional de las nefronas isquémicas. La dificultad en diferenciar los cambios normales del envejecimiento con los provocados por HTA, también se presenta con noxas como diabetes mellitus (DM) y pielonefritis entre otras. Se debe tener en cuenta que la enfermedad arterial subyacente, secundaria al envejecimiento renal, lleva a nefroesclerosis (45).

Además de los cambios estructurales, hay cambios importantes en la fisiología vascular del riñón senescente: el aumento en el tono simpático renal incrementa la vasoconstricción, mientras que la atenuación del tono simpático a cargo de los barorreceptores aórticos disminuye con el envejecimiento (49). Igualmente, vasodilatadores renales como el péptido natriurético auricular (PNA), el óxido nítrico (ON) y algunos aminoácidos, son menos efectivos (45). El anciano llega a ser progresivamente dependiente del nivel de ON para mantener el flujo plasmático renal, lo que se contrapone a los estudios que demuestran disminución en la producción de ON y en la respuesta plaquetaria, con acumulación del inhibidor de la ON-sintetasa dimetilarginina (38,50). La enfermedad microvascular sistémica se asocia con disfunción renal progresiva en el anciano; en 1989 el Cardiovascular Health Study, prospectivo, multicéntrico y de cohorte, examinó factores de riesgo cardiovascular, morbilidad y mortalidad en el anciano norteamericano, demostrando que las anomalías microvasculares retinianas se asociaban de manera significativa con el deterioro de la función renal, sin existir patología alguna de por medio. La albuminuria, un marcador de enfermedad microvascular renal, se asoció también con rigidez de grandes arterias (51). La combinación de cambios vasculares renales con el envejecimiento, nefroesclerosis, disautonomía vascular (respuesta vascular disminuida a los cambios en la presión arterial), reducción en la TFG, disfunción tubular, fragilidad tubular (mayor vulnerabilidad a toxinas e isquemia), hipotonicidad medular (compromiso en la conservación de agua y solutos) y uropatía obstructiva, han sido descritos como Gigantes Nefrogeriátricos (9).

Cambios tubulares e intersticiales: Frecuentemente el túbulo y el intersticio son abordados juntos debido a su íntima relación. Con el envejecimiento renal, hay un aumento 4 veces del volumen cortical ocupado por tejido diferente a glomérulos y

túbulos, principalmente atrofia tubular y fibrosis intersticial, que podrían corresponder con daño cicatricial, pero por el infiltrado intersticial de células mononucleares, también podría ser la expresión de mecanismos de reparación que explicarían las modificaciones que se presentan con el envejecimiento en la manipulación tubular de varias sustancias como agua, electrolitos, glucosa y proteínas entre otras (19,38). El envejecimiento se caracteriza por disfunción tubular progresiva con alteración en la reabsorción de sodio, excreción de potasio y capacidad de concentración, lo que predispone a falla renal aguda. Los ancianos muestran disminución del gradiente transtubular de potasio y falla para aumentar su excreción tubular distal cuando hay hipercaliemia o en respuesta a la fludrocortisona; la excreción de potasio disminuida se correlaciona con disminución de la TFG y puede reflejar reducción en la disponibilidad de sodio y cloro en el túbulo contorneado distal (38). Las biopsias renales han mostrado que después de los 30-40 años, el volumen de glomérulos y túbulos disminuye de manera homogénea, lo que demuestra que aunque se reduce su función, el riñón del anciano mantiene el balance hidroelectrolítico y ácido-básico, excepto en presencia de exigencias fisiológicas o patológicas importantes (52). En el túbulo contorneado distal (TCD) aumenta el número de divertículos, lo que juega un papel importante en la fisiopatología de la pielonefritis al albergar microorganismos, aspecto que se relaciona en parte con la recurrencia de infección urinaria que se observa en el anciano (53). Además, parece que los divertículos representan el origen de los quistes de retención simples vistos en los estudios imagenológicos de la mitad de los mayores de 40 años (45).

Cambios glomerulares: Con el envejecimiento disminuye el número de glomérulos, lo que explica la disminución en el peso renal. En un riñón adulto oscila entre 600.000 y 1.200.000, y difiere entre razas y sexos, teniendo las mujeres aproximadamente 15% menos glomérulos que los hombres (44). A partir de los 40 años, disminuye la superficie efectiva de filtrado a causa de glomerulosclerosis (1-2% en esta edad, 12% después de los 70 años) y pérdida de la lobulación del ovillo glomerular, aumento progresivo en el número de células mesangiales y disminución recíproca del número de células epiteliales; la glomerulosclerosis puede ser segmentaria o reemplazar todo el ovillo glomerular con material hialino. Estos cambios aumentan con la edad y son mayores en los hombres que en las mujeres. La membrana basal glomerular se engruesa de manera no uniforme aún dentro de un mismo glomérulo. El área mesangial pasa de ser el 8% del volumen glomerular a los 45 años, al 12% a los 70 años (54,55). La lobulación, la complejidad del ovillo glomerular y el área de filtración por glomérulo superviviente, disminuyen con la edad. La pérdida de glomérulos es significativa (35%) y aún mayor es la de los glomérulos funcionales (48%), pasando de 991.000 a 660.000 por riñón a los 70-75 años, de los cuales 520.400 son funcionales y 142.000 han presentado glomerulosclerosis focal y global (45,47). En respuesta a una menor superficie de filtrado, los glomérulos restantes aumentan de tamaño y comienzan a hiperfiltrar, con un pequeño incremento en el flujo sanguíneo capilar a través de cada lecho glomerular y un exagerado aumento de la presión intracapilar que produce daño a

las células endoteliales y lesión glomerular secundaria; esta es una de las teorías más aceptadas para explicar la glomeruloesclerosis progresiva del envejecimiento, pues se produce daño endotelial, agregación plaquetaria y liberación de factores de crecimiento que terminan esclerosando las células mesangiales (56).

CAMBIOS EN LA FISIOLÓGÍA RENAL

El riñón senescente es capaz de mantener el equilibrio del medio interno (homeostasis) en condiciones de salud, aunque sus fuentes y su capacidad de adaptarse a los desafíos de restricción o sobrecarga son limitadas (17,19).

Flujo plasmático renal (FPR) y tasa de filtración glomerular (TFG): Es importante resaltar que mientras los riñones representan solo el 0.55% del total de la masa corporal humana, reciben cerca del 25% del gasto cardíaco (1.200 mL/min en promedio), lo cual es considerablemente mayor al de otros órganos como cerebro, corazón o hígado (57). En condiciones normales, cuando hay vasodilatación renal aumenta el FPR, pero en el anciano sano esta respuesta es pobre, probablemente por el desequilibrio que se presenta con el envejecimiento entre los mecanismos de vasodilatación y vasoconstricción, lo que predispone al desarrollo de lesión renal aguda (10,20). Los estudios con óxido nítrico (ON) demostraron que esto se observa principalmente en el hombre viejo, lo que indica que la vasculatura renal del hombre se torna más dependiente de ON al envejecer al compararla con la de la mujer; esta deficiencia contribuye al deterioro del FPR visto con el envejecimiento y compromete la adaptación renal a la isquemia aguda en el anciano (50). La TFG se ha considerado como la mejor medida global de la función renal, ya que toma en cuenta los efectos de edad, sexo, masa muscular y raza (58). Los cambios locales en el tono vascular de las arteriolas, tanto aferentes como eferentes, controlan el FPR y la TFG, y aunque los niveles basales de renina, angiotensina II y aldosterona en el anciano son aproximadamente el 50% del nivel de los jóvenes (59), el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de inhibidores de angiotensina II (ARA-II) causa mayor efecto en el anciano, sugiriendo que el tono vasoconstrictor relacionado con la angiotensina es mayor a medida que se envejece (60,61).

Contrario a la concepción médica general, la tasa de filtración glomerular (TFG) no siempre disminuye con la edad, de acuerdo con varios estudios; entre ellos, el longitudinal de Baltimore (254 individuos con seguimiento desde 1958 hasta 1991) el cual mostró que, aunque la disminución osciló alrededor de 8 mL/minuto por 1.73 m² por década desde la mitad de la cuarta década, la tercera parte de los ancianos no la presentaron y algunos inclusive la incrementaron (62). Esta variabilidad sugiere que otros factores diferentes al envejecimiento, podrían ser responsables de la reducción en la función renal. Por ejemplo, se sabe que el aumento en la presión arterial, aún dentro del rango normal o las HDL bajas, se correlacionan con pérdida de la función renal asociada con la edad (63,64). Por otra

parte, el estudio longitudinal de envejecimiento en el Bronx, con 141 sujetos muy ancianos, mostró que hubo una pequeña pero significativa reducción (mejoría) en los niveles de creatinina y nitrógeno ureico séricos, que persistió en el tiempo aunque en menor proporción (65). Hay que recordar que el FPR se determina por técnicas de depuración de diferentes sustancias; la filtración se produce principalmente en las nefronas yuxtamedulares, existiendo solo una pequeña contribución de las nefronas corticales (66).

La TFG, reflejo del FPR, también se mide con sustancias exógenas y endógenas, que se aceptan como un marcador confiable si se filtran libremente a través de los glomérulos y no se reabsorben ni se secretan por los túbulos, y es el valor con el cual se define y estadifica la falla renal (67). Ya que la enfermedad renal crónica (ERC) en el anciano es una de las causas más significativas de morbilidad y mortalidad, su detección temprana es de capital importancia (68). Son varias las sustancias utilizadas para calcular la TFG y por ende diagnosticarla, pero la creatinina sigue siendo la sustancia más utilizada e investigada durante las últimas décadas, en gran parte por ser un marcador endógeno y fácil de medir en el laboratorio; sin embargo, la creatinina no es un marcador del todo confiable, especialmente en el anciano y permanece en rango normal hasta que ocurra una significativa reducción en la función renal (27,69). Estudios en humanos demuestran que la creatinina tiene secreción y reabsorción tubular, procesos que pueden ser influenciados por edad, sexo, masa muscular, dieta, estado metabólico, deshidratación, rehidratación y varios medicamentos; esta variabilidad se acentúa en el anciano con baja masa muscular, situación muy común en nuestro medio (70). Se han estudiado otras sustancias (Diodrast, PAH, EDTA, inulina, beta-2 microglobulina, cistatina C) con resultados hasta ahora dispares y con poca disponibilidad por fuera del ámbito de la investigación clínica (71).

Han surgido fórmulas y nomogramas para, en teoría, estimar de una mejor manera la TFG utilizando la creatinina como sustrato. Varios autores han propuesto ecuaciones: Jelliffe (1971), Kampmann (1974), Cockcroft-Gault (1976), Rowe (1976), Keller (1987), Walser (1993), Nankivell (1995), BaracsKay (1997), Lund-Malmö (2007), MCQ (Mayo Clinic Quadratic 2008), CKD-EPI (2009), DAF (2010), Gregori-Macías (2011) y BIS (Berlin Initiative Study, 2012) (67). Las más utilizadas se presentan en la **tabla 2** (7). La mayoría de los estudios incluyeron individuos que no fueron representativos de la población general; por ejemplo, Jelliffe, Kampmann, Cockcroft-Gault, Nankivell, Walser y MDRD no incluyeron personas sanas; Rowe, Keller y BaracsKay no incluyeron pacientes con ERC; solo los estudios MDRD, DAF, Gregori-Macías y Cockcroft-Gault incluyeron pacientes ambulatorios y hospitalizados. Las ecuaciones de Jelliffe, Nankivell y MDRD no incluyeron mayores de 70 años, mientras, por el contrario, la ecuación BIS solo incluyó iguales y mayores de 70 años. Solo la ecuación DAF [muy sencilla: $80/\text{creatinina}$ (70 si es mujer)] y la Gregori-Macías (supremamente complicada) tomaron en cuenta una población representativa: jóvenes, ancianos, sanos, con nefropatía, ambulatorios y hospitalizados (67). Adicionalmente estas ecuaciones (excepto la de Keller) utilizan

el valor de la creatinina sérica en combinación con edad, peso, talla, sexo o raza para estimar la TFG. En el anciano, estas ecuaciones podrían clasificar mal el estadio de la ERC, y como se anotó, hay que reconocer que este grupo etario por lo general está sub-representado en los estudios (68).

Tabla 2. Fórmulas más frecuentemente empleadas para estimar la TFG (7)

Nombre de la ecuación	Comentarios
MDRD	Menos precisa en TFGe > 60 mL/min/1.73m ² y edad mayor
Cockcroft-Gault	Precisión disminuida en menores estadios de ERC
CKD-EPI SCr	Sobrestima ERC en ancianos
CKD-EPI cistatina C	Mejor para ancianos y aquellos con masa muscular reducida
CKD-EPI Cr-cistatina C	Mejor rendimiento que todas las anteriores en estimar la TFG. Mejor en ancianos
Berlin initiative study (BIS-1)	Confiable para uso en ancianos con ERC estadio 1-3. CKD-EPI puede usarse en ERC 4-5

ERC: Enfermedad renal crónica; CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada; MDRD: Modification of diet in renal disease; SCr: Creatinina sérica.

La fórmula más utilizada aún es la de Cockcroft-Gault (CG) (67); una de sus limitaciones, es que en la población geriátrica subestima la TFG (72,73); la seguridad de la ecuación de CG es insuficiente, particularmente con TFG <60 mL/min/1.73 m². Otra ecuación muy difundida en la actualidad y que también utiliza creatinina como la sustancia a depurar, es la MDRD (Modified Diet in Renal Disease 1,2,3) estudiada y modificada entre 1999 y 2007; su seguridad como marcador de ERC ha sido cuestionada en hipertensos y en ancianos sanos (73–75). La TFG calculada con la formula MDRD también se considera subestimada, pero en menor medida que la fórmula de CG. Por lo anterior, el ajuste en las dosis de los medicamentos basado en cualquiera de estas ecuaciones puede definir dosis insuficientes, además de limitar la práctica de estudios diagnósticos o terapéuticos necesarios en el anciano (76). Las ecuaciones MDRD, CKD-EPI y Lund-Malmö, son suficientemente seguras para estimar la función renal en adultos, excepto en quienes tienen una TFG < 30 mL/min/1.73 m² o un IMC < 20 kg/m². (67). Las ecuaciones basadas en la concentración sérica de creatinina y cistatina C, estiman la TFG de manera similar, pero el valor promedio basado en ambas sustancias, es más seguro que cuando se utiliza una de las dos, especialmente en adultos con TFG <30 mL/min/1.73m² de superficie corporal y niños (77). Dadas las limitaciones expuestas, Álvarez-Gregori y cols describieron y validaron en España una nueva ecuación denominada HUGE (acrónimo de las variables evaluadas: hematocrito, úrea y género) que puede ser empleada para la tamización de ERC sin tener en cuenta la TFG del sujeto evaluado; ésta formula ha demostrado ser superior que MDRD, CKD-EPI y BIS-1 en diferenciar ERC en individuos con una TFGe inferior a 60 mL/min/1.73m² (78). Su rendimiento también ha sido evaluado en ancianos argentinos con aceptables resultados (79).

Ante esta perspectiva, que por un lado muestra que hay reducción en la TFG secundaria al envejecimiento normal y por el otro lado, que hay estados de ERC que discurren con TFG normal, la manera más adecuada de estimar el estado de salud renal del paciente es la evaluación holística que incluya exámenes de laboratorio e imagenología renal, realizada por un Nefrólogo (como lo demostró el estudio Gregori-Macías) donde se cuente con este recurso, un Internista, un Geriatra o cualquier otro médico que esté actualizado en el tema (67). El estado nutricional es de vital importancia a la hora de medir la TFG; los ancianos que consumen más de 1 gramo de proteína por kg de peso corporal diariamente, tienen una depuración de creatinina (DCr) entre 90 y 100 mL/min/1.73 m², mientras que los que ingieren menos proteína, depuran menos (80). La Función de Reserva Renal, una medida de la capacidad del riñón para aumentar la TFG en respuesta a un incremento en la carga de proteínas o aminoácidos, está respetada en el anciano (81). En la práctica clínica, la fórmula de Keller (130-edad) es útil para determinar la TFG esperada por el proceso de senescencia en un anciano por lo demás sano (67,82). Otra perspectiva para aproximarse a éste valor, que será esencial para definir o no la presencia de enfermedad renal crónica, es a partir de las mediciones de depuración con inulina que se han considerado como el estándar de oro para medir la TFG, las cuales han permitido definir que individuos jóvenes hidratados tienen un valor medio de 127 mL/min/1.73 m² en hombres y 118 mL/min/1.73 m² en mujeres; con éste dato y teniendo en cuenta que en promedio a partir de los 25 años hay un detrimento anual aproximado de 1 mL/min/1.73 m², se puede calcular con algo más de precisión éste aspecto de la función renal en el anciano (83). Así, una mujer de 75 años, tendría una TFG esperada de 68 mL/min/1.73 m² solo por el proceso de envejecimiento sin una implicación patológica (84).

Función tubular: El envejecimiento está caracterizado por disfunción tubular progresiva y disminución en la reabsorción del sodio, excreción del potasio y en la capacidad de concentración de la orina, alteraciones que aumentan la susceptibilidad a falla renal aguda (20,38,52). Sin embargo, el riñón del anciano sano es capaz de mantener el balance hidroelectrolítico y ácido-básico, a menos que sea sometido a grandes requerimientos. La capacidad excretora y reabsortiva de los túbulos renales, disminuye con la edad. El túbulo contorneado proximal (TCP) es un segmento heterogéneo que exhibe diferentes características en toda su extensión; la mayoría de la glucosa, aminoácidos, proteínas menores, bicarbonato y 60-80% del sodio y del agua filtrados, son reabsorbidos allí. No hay diferencias en los estudios de depuración entre jóvenes y viejos sanos ni en el metabolismo del litio, un marcador reconocido de la función tubular proximal (85). Sin embargo, la capacidad tubular máxima de reabsorción o transporte máximo (T_m), disminuye con el envejecimiento; con la glucosa, se ha visto que el T_m disminuye en paralelo con la reducción de la TFG (de 359 mg/min/1.73 m² en la tercer década, pasa a 219 mg/min/1.73 m² en la novena década) (86). Los ancianos muestran disminución en el gradiente transtubular de potasio y falla para aumentar la excreción de potasio en el túbulo contorneado distal (TCD) cuando el paciente está hipercaliémico o en respuesta a la fludrocortisona (87). La disminución en la

excreción de potasio se correlaciona con disminución en la TFG y podría reflejar compromiso en la liberación de sodio y cloro al TCD (38). Por otra parte, el riñón es el principal sitio de depuración de la insulina, removiendo aproximadamente el 50% de la encontrada en la circulación sistémica, y lo hace por filtración glomerular, recaptación y degradación tubular proximal (88); por consiguiente, la disminución en la función renal conlleva reducción en la depuración de la insulina en el anciano, con acumulación sanguínea progresiva, siendo necesario con frecuencia el ajuste de los hipoglucemiantes (89).

Asa de Henle: De una manera muy general, la porción ascendente de la nefrona es impermeable al agua y a la urea, pero permeable al transporte de sodio desde el lumen al intersticio. Este proceso de reabsorción del sodio es menos eficiente en el anciano que en el joven; la consecuencia clínica es que el anciano se deshidrata y se desaliniza más fácilmente por la alta natriuresis y la depleción de sodio que conducen a hiponatremia, especialmente si tiene restricción en la ingesta de sodio y está medicado con diuréticos. Si no se hace una restitución adecuada de sodio y agua, el anciano desarrollará insuficiencia renal aguda y podrá necesitar terapia de reemplazo renal (90,91). Por estas razones, no se debe hacer restricción a la ingesta de sal en el anciano, a menos que haya una justificación real como edema, falla hepática, falla cardíaca, enfermedad renal o hipertensión arterial.

Túbulo colector: El túbulo colector es incapaz de reabsorber más del 3% del sodio presente en el filtrado tubular, y aunque esta cantidad parece insignificante, es muy importante para el balance corporal puesto que este segmento es el que ajusta la cantidad de sodio reabsorbido o excretado, que depende de los requerimientos fisiológicos de sal o del estado del líquido extracelular, y también es el responsable del control final del sodio urinario excretado (92). El otro electrolito importante para analizar en el anciano, es el potasio; la síntesis de aldosterona por parte de la corteza suprarrenal, es controlada por angiotensina II, ACTH y las concentraciones plasmáticas de sodio y potasio, aunque se conoce que el nivel de sodio influye poco. Por otra parte, las células secretoras de aldosterona en la corteza suprarrenal, son muy sensibles al nivel extracelular de potasio, de tal forma que al aumentar su concentración, se aumenta la producción de aldosterona, lo que estimula la secreción de potasio en el túbulo colector, eliminando así el exceso de potasio y evitando la hipercaliemia (60). Los ancianos sin restricción en el consumo de sal y agua, tienen bajos niveles plasmáticos de aldosterona con una respuesta más lenta a la restricción de sal de la que se ve en jóvenes sanos (93). La consecuencia clínica más común y a la vez más grave, es la hipercaliemia en el anciano tratado con agentes bloqueantes de la aldosterona, por lo que su control periódico es mandatorio, mucho más si también recibe fármacos que interfieren con el eje renina-angiotensina-aldosterona, como IECA o ARA-II (94).

Balance de agua: El balance de agua es controlado por varios mecanismos entre los cuales están la sed, la neurohipófisis y la capacidad renal para excretarla. Se conoce que con el envejecimiento, disminuyen tanto la sed como la costumbre de

tomar agua, a pesar de un aumento en la tonicidad plasmática; la etiología precisa está aún por determinarse, pero se ha planteado la participación de sequedad en la boca, disminución del gusto, alteraciones cognitivas, reducción en la sensibilidad de los barorreceptores y, más específicamente, alteraciones a nivel de opioides, relaxina y angiotensina II (95,96). A pesar de lo anterior, al hacer privación de agua, aumenta de manera considerable la osmolaridad plasmática, concentración de sodio y liberación de vasopresina (97,98). Cuando se inyecta solución salina hipertónica, la liberación osmótica de vasopresina es mayor en el anciano que en el joven, pero cuando se depleta el volumen la respuesta es errática (99,100). La disminución de la sed resulta en una respuesta inapropiada a la hipovolemia, a esto se suma que con el paso de los años la sensibilidad de los barorreceptores y la liberación de vasopresina mediada por ellos se altera. Se ha demostrado también que la concentración plasmática de angiotensina, un poderoso dipsógeno, disminuye en el anciano, por lo tanto la estimulación de la sed requiere hipovolemia o hipotensión severas (101). Siempre que se recomiende ingesta de líquidos para reemplazo de volumen, prevención de deshidratación o cualquier otro propósito a un anciano, no debe olvidarse que ellos no gustan beber agua y en términos generales nunca beberán la cantidad necesaria prescrita (102). De hecho, una de las tareas más difíciles para el personal que cuida ancianos, es convencerlos de tomar agua, que se complica aún más en presencia de los grandes síndromes geriátricos (inmovilidad, delirium o demencia). A veces, la causa del delirium es un desequilibrio hidroelectrolítico, que se mejorará al corregirlo, de ahí la importancia de realizar controles de sodio y potasio con regularidad en los ancianos con problemas en el balance de agua (103). La capacidad para concentración y dilución máximas de la orina, también disminuye con el envejecimiento, lo que explica en parte la presencia de nicturia en el anciano. La capacidad de concentración de la orina, reflejada en su osmolaridad máxima, desciende 5% cada 10 años, lo que parece estar relacionado con las acuaporinas, principalmente 2 y 3, que se encuentran disminuidas en los túbulos distal y colector (104,105).

Electrolitos: Los ancianos, y particularmente aquellos frágiles, tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos a nivel de los electrolitos. En ellos, son una causa importante de sarcopenia y declinación funcional, siendo las caídas una presentación frecuente sobre todo de hipo o hipernatremia, e incluso se ha sugerido una asociación con deterioro cognitivo (96). En cuanto al sodio, vale la pena recordar que la edad reduce significativamente la capacidad del riñón para conservarlo (9), y como ya se mencionó, tanto la capacidad de retenerlo como de excretarlo se deteriora especialmente en estados de estrés (86). Los estudios en modelos animales y en humanos han demostrado reabsorción anormal de sodio en el asa de Henle, reducción de la secreción de aldosterona y resistencia relativa tanto a la aldosterona como a angiotensina II con el envejecimiento; los ancianos tardan 31 horas en disminuir la excreción de sodio en respuesta a una dieta con restricción de sal, en comparación con las 17 horas que tardan los adultos jóvenes (106). De manera similar, ante una sobrecarga intravenosa de solución salina, los ancianos tardan más en excretar el exceso de sodio recibido (107). Los factores

responsables de lo que sucede con el manejo del sodio en el riñón del anciano no son claros, pero podrían relacionarse con el número reducido de nefronas que resulta en una carga de soluto mayor para cada nefrona y dificultad en la conservación del sodio (9). La resultante de todo lo anterior, es que los ancianos, por lo general, mantienen el balance de sodio en un estado de equilibrio, pero ante una situación de estrés (enfermedad aguda, depleción de sal o deshidratación), son incapaces de defender el volumen intravascular e intracelular, y la osmolaridad (108).

El potasio corporal total en el anciano está 15% por debajo del valor del joven, pero las razones para esta diferencia no son claras (109). Es posible que se relacione con la disminución de la masa muscular que se presenta al envejecer y el desarrollo de sarcopenia, pues allí está el principal reservorio corporal (110). Lo que se observa es que los niveles séricos de potasio no disminuyen con la edad, a pesar que la dieta del anciano generalmente es baja en este elemento (<60 mmol/día) y que su excreción renal también está por debajo de la del joven. Se ha postulado que la baja producción de aldosterona junto con la tendencia a retener potasio por parte del anciano, podría predisponerlo a hipercaliemia (108,111). Sin embargo, cuando se utilizan diuréticos, especialmente del asa y tiazidas, se desarrolla con facilidad hipocaliemia (112). El manejo de cloro, magnesio y fósforo en el anciano, no difiere de manera significativa de las personas jóvenes. En cuanto al calcio, debe recordarse que su homeostasis es compleja porque el balance está íntimamente relacionado con el tracto gastrointestinal, hueso y riñón. Este último órgano es muy importante porque determina la excreción del calcio y la conversión de la vitamina D a su metabolito activo, el calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃]). Para mantener el balance neto, el 98% del calcio filtrado en el glomérulo debe reabsorberse a lo largo de la nefrona, siendo el túbulo proximal y la porción gruesa ascendente del asa de Henle los sitios de mayor absorción. En el anciano sano, el calcio sérico y la fracción de excreción de calcio (FECa) no difieren del joven sano; sin embargo, cuando hay expansión de volumen en el anciano, se incrementa de manera significativa la FECa, lo que induce una reducción significativa en los niveles séricos de calcio. Si esta persona ingiere una cantidad adecuada de calcio en la dieta y tiene una buena exposición al sol, los niveles séricos de calcio, fosfato, vitamina D, PTH y el gasto urinario de calcio y fosfato permanecerán dentro de lo normal. Sin embargo, lo usual es que suceda todo lo contrario y que la ingesta de calcio y vitamina D sea pobre, la exposición al sol sea ocasional o nula y los niveles de hormonas sexuales sean bajos, lo que produce hipercalciuria (113,114). Si a esto se añade baja absorción intestinal de calcio, se presenta hiperparatiroidismo secundario, hallazgo comentado por varios autores como un fenómeno que acompaña al envejecimiento y se involucra en la aparición de osteoporosis tipo 2 o senil (115,116).

Función endocrina: En cuanto a la eritropoyetina (EPO), podría sugerirse una producción disminuida por el riñón del anciano al observar aumento en la prevalencia de anemia a medida que disminuye la función renal, con niveles

inesperadamente bajos en ancianos anémicos (¿respuesta equívoca a bajos niveles de hemoglobina?) (117,118). Sin embargo, los estudios longitudinales han mostrado que los niveles séricos de EPO aumentan con la edad en personas sanas posiblemente como una respuesta compensatoria a las pérdidas sanguíneas subclínicas que se presentan con el envejecimiento, a un recambio aumentado de los eritrocitos o a un incremento en la resistencia a la EPO (119). Los estudios de cohorte muestran que el riñón normal tiene capacidad comparable para la síntesis de EPO sin importar la edad (120). En relación a la participación endocrina del riñón en el metabolismo de la vitamina D, ancianos con depuración de creatinina (DCr) por debajo de 60 mL/min, absorben menos calcio y tienen niveles de 25(OH)D normales con niveles de 1,25(OH)₂D₃ bajos, lo que demuestra disminución en la conversión renal de la vitamina D (121). Por esto, el deterioro en la DCr se ha convertido en un factor de riesgo independiente para caídas y fracturas en el anciano con osteoporosis; igualmente, existe evidencia que la suplencia con vitamina D disminuye el riesgo de caídas, probablemente por una regulación de los receptores de vitamina D en el músculo y una mejoría en la fuerza muscular (122,123), si bien existen otros trabajos que controvierten este efecto (124). Ya se había hecho una anotación acerca de la depuración de insulina a nivel tubular, removiéndose el 50% de la encontrada en la circulación sistémica (88), pero aparte que la disminución en la función renal reduce la depuración de la insulina en el anciano, se ha encontrado compromiso en la reserva secretora de la célula beta y disminución en su acción, lo que sugiere aumento en la resistencia a la insulina con el envejecimiento (125).

TRASPLANTE RENAL Y ENVEJECIMIENTO

Es reconocido que la gran mayoría de pacientes en diálisis, son personas de 60 a 70 años, razón por la cual el mayor número de candidatos a trasplante renal son ancianos. Surge el planteamiento ético de si el anciano con comorbilidades y una sobrevivida de 10 a 15 años, se debe trasplantar (126); la investigación clínica ha respondido afirmativamente esta pregunta, y ha demostrado que el riesgo de pérdida del trasplante, ajustado a las comorbilidades, es estadísticamente similar en receptores ancianos o jóvenes, obteniéndose en general buenos desenlaces (127). La muerte temprana relacionada con comorbilidades como cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica, DM y EPOC puede controlarse, si se intervienen de manera adecuada estas noxas (128). Una alternativa en países que cuestionan el trasplante en ancianos es el programa “old for old”, en el cual el anciano solo recibe riñones de donantes con edad semejante, lo cual resulta en una propuesta interesante y justa para los receptores jóvenes.

INICIATIVAS PARA FRENAR EL ENVEJECIMIENTO RENAL

En modelos animales, se han utilizado IECA y ARA-II para disminuir la lesión renal relacionada con el envejecimiento (esclerosis y expansión mesangial glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial) modulando la disfunción mitocondrial, producción de especies reactivas de oxígeno, o incrementando la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) y disminuyendo el estrés oxidativo, como se ha demostrado con el losartán (129). La restricción calórica ha demostrado en modelos animales no solo aumento en la esperanza de vida (trabajos de McCay en los años 30's) (130), sino también disminución en el desarrollo de enfermedades relacionadas con el paso de los años y en la declinación de procesos fisiológicos del envejecimiento general y renal, atenuando la susceptibilidad a lesión isquémica relacionada con la vejez en la expresión de genes como la claudina-7, por mencionar solo uno de ellos; el retardo o la prevención se observó tanto en cambios estructurales como en funcionales, así como en morbilidad y mortalidad asociada con nefropatía crónica (131).

Tabla 3. Cambios renales relacionados con la edad y su relevancia clínica (39)

Función renal	Relevancia en la práctica clínica
Filtración	Falla cardíaca, diabetes, hipertensión, EPOC
Autorregulación vascular	Hipertensión de larga duración, arteriosclerosis renal, neuropatía autonómica
Balance de agua y electrolitos	Retención de agua y sodio en falla respiratoria crónica, cardíaca y hepática
Balance ácido-base	Respuesta reducida del riñón a los cambios en el pH sérico (ej, falla respiratoria)
1 α -hidroxilación de vitamina D	En ERC, disminuye por declinación de la TFG (enfermedad mineral ósea; suplementación)
Actividad de la insulina	En ERC, disminuye por declinación de la TFG. Relevancia clínica por definir
Actividad de la renalasa	Tono simpático aumentado en ERC. Relevancia clínica por definir
Síntesis de eritropoyetina	Disminuye por declinación de la TFG. Más rápida en nefropatía diabética
Depuración de medicamentos hidrosolubles	Riesgo alto de eventos adversos en pacientes con ERC con multimorbilidad que consumen varios medicamentos
Sistema renina-angiotensina	Regulado al alza en muchos paciente con ERC, pero frecuentemente regulado a la baja en pacientes con nefropatía diabética

Traducido y adaptado de Aucella F et al. Beyond chronic kidney disease: the diagnosis of Renal Disease in the Elderly as an unmet need. A position paper endorsed by Italian Society of Nephrology (SIN) and Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG). J Nephrol. 2019 Apr 18;32(2):165–76.

Las implicaciones clínicas del envejecimiento renal en el humano, van más allá de los cambios en la función glomerular y tubular (**Tabla 3**) (39). Aunque la información obtenida de estudios en animales muestra múltiples vías de potencial importancia para el envejecimiento renal humano, los datos que soportan su compromiso en el anciano se encuentran en construcción, requiriéndose estudios adicionales.

Profundizar en las vías de señalización y estrés oxidativo del riñón senescente (la proteína transmembrana Klotho y su correceptor FGF-23, la vía de señalización Wnt, el receptor PPAR- γ , la vía β -catenina y las sirtuinas entre otras) es fascinante, pero excede el objetivo de esta revisión. Hacia el futuro, con base en la identificación de factores patogénicos implicados en el envejecimiento renal, se plantean potenciales terapias antienvjecimiento, algunas ya conocidas (IECA, ARA-II, agonistas de receptores PPAR- γ), otras basadas en modelos experimentales (suplementación de antioxidantes, agentes senolíticos, suplementación de Klotho) y potenciales estudios futuros (vasculogénesis, estabilización de pericitos) (38,132).

CONCLUSIONES

Los cambios morfológicos y fisiológicos que acompañan el proceso de envejecimiento renal, que bien podrían denominarse “gigantes nefrogeriátricos”, pueden actuar de una manera bidireccional con los “gigantes de la geriatría” llevando al anciano a resultados fatales (9,133). Es importante que el proceso de envejecimiento normal no sea malinterpretado como enfermedad renal crónica (ERC); si así se hiciese, los ancianos y los muy ancianos (old-old) saludables, podrían ser rotulados con una ERC estadio 3 basados solo en el hecho que la TFG estimada por la fórmula MDRD esté por debajo de 60 mL/min. Sería un gran error, porque excluiría al anciano de procedimientos diagnósticos y terapéuticos contraindicados en presencia de una ERC diagnosticada erróneamente con parámetros validados para personas jóvenes (26). Una de las principales implicaciones del envejecimiento es la elevada susceptibilidad a la toxicidad de los fármacos, probablemente por la alteración en la farmacocinética que parte de una disminución en la capacidad funcional del riñón, así como la alteración en la composición corporal (agua reducida, grasa aumentada) que se presenta con el envejecimiento. A consecuencia de la reducción en la capacidad excretora renal, y en menor grado, de la disminución en el metabolismo hepático, se altera la farmacocinética de muchos medicamentos, y el envejecimiento también afecta la farmacodinamia de una buena cantidad de ellos, modulando la sensibilidad y la respuesta fisiológica a sus acciones sin importar el cambio en su disposición. La combinación de alteraciones en la farmacodinamia y la farmacocinética en el anciano enfermo que requiere varios medicamentos es un desafío terapéutico y, aunque esta sugerencia no es universal para todos, es prudente iniciar los fármacos con la dosis terapéutica menor e incrementarla poco a poco (17,134).

El envejecimiento renal es complejo y permanece incompletamente entendido. La disminución de los factores protectores, la hipoxia y el estrés en el microambiente conducen a inflamación y fibrosis renal; la fibrosis, la senescencia y la lesión microvascular resultantes, exacerban el daño y promueven la progresión. El futuro de tratar el envejecimiento renal está probablemente en el entendimiento de los eventos iniciales y la vía común presente en el envejecimiento renal que podría

compartir con la ERC. Este conocimiento debería permitir el desarrollo de terapias capaces de frenar esos mecanismos claves de manera temprana para preservar la función renal a través de toda la vida (38).

BIBLIOGRAFÍA

1. Suneetha P, Raja Va, Sivakumar V. Ageing and kidney: A primer. *J Clin Sci Res.* 2015;4(4):285.
2. Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci.* 2015 Jul 28;112(30):E4104–10.
3. Centers for Disease Control and Prevention. The state of aging & health in America 2013. Centers for Disease Control and Prevention US Dept of Health and Human Services. 2013.
4. Directorate-General for Economic and Financial Affairs (European Commission). The 2018 Ageing Report [Internet]. Vol. 55, Institutional Paper 065. Brussels; 2017. Available from: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/economy-finance/ip065_en.pdf
5. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing 2015. New York; 2015.
6. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Prospects 2019. New York; 2019.
7. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, Mcfarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: Evaluation and management. *Clin Pract.* 2014;11(5):525–35.
8. Balogun SA, Abdel-Rahman E. Caring for Elderly Patients with Kidney Disease: The Geriatrician-Nephrologist Collaboration. *ASN Kidney News.* 2015;(August):9–10.
9. Abdelhafiz AH, Ahmed S, Flint K, El Nahas M. Is chronic kidney disease in older people a new geriatric giant? *Aging health.* 2011;7(5):749–62.
10. Musso CG, Jauregui JR. How to differentiate renal senescence from chronic kidney disease in clinical practice. *Postgrad Med.* 2016;128(7):716–21.
11. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016 Jan;23(1):19–28.
12. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jan;41(1):1–12.
13. Singh P, Germain MJ, Cohen L, Unruh M. The elderly patient on dialysis: geriatric considerations. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 May 1;29(5):990–6.
14. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017 Mar;389(10075):1238–52.
15. Núñez JFM. The normal ageing kidney - Morphology and physiology. *Rev Clin Gerontol.* 2008;18(3):175–97.
16. Kuchel GA. Aging and Homeostatic Regulation. In: Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, Ritchie C, editors. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology.* 7th Ed. New York: McGraw-Hill; 2017. p. 849–60.
17. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron - Physiol.* 2011;119(SUPPL. 1):1–5.

18. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine*. 2017 Jul;21:29–36.
19. Miller A, Karthik T, Rockwood K. Disorders of Water and Electrolyte Metabolism. In: Fillit HM, Rockwood K, Young JB, editors. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 8th Ed. Elsevier; 2017. p. 681–8.
20. Abdel-Kader K, Palevsky PM. Acute Kidney Injury in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2009 Aug;25(3):331–58.
21. Fliser D. Ren sanus in corpore sano: the myth of the inexorable decline of renal function with senescence. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Mar 1;20(3):482–5.
22. Elias MF, Dore GA, Davey A. Kidney Disease and Cognitive Function. In: *Contributions to Nephrology*. 2013. p. 42–57.
23. Yaffe K, Ackerson L, Tamura MK, Le Blanc P, Kusek JW, Sehgal AR, et al. Chronic Kidney Disease and Cognitive Function in Older Adults: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Cognitive Study. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Feb;58(2):338–45.
24. Bugnicourt J-M, Godefroy O, Chillon J-M, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive Disorders and Dementia in CKD: The Neglected Kidney-Brain Axis. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Mar;24(3):353–63.
25. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul;382(9888):260–72.
26. Glassock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2016;134(1):25–9.
27. Musso CG, Alvarez Gregori J, Jauregui JR, Macías Núñez JF. Creatinine, urea, uric acid, water and electrolytes renal handling in the healthy oldest old. *World J Nephrol*. 2012 Oct 6;1(5):123–6.
28. Karam Z, Tuazon J. Anatomic and Physiologic Changes of the Aging Kidney. *Clin Geriatr Med*. 2013 Aug;29(3):555–64.
29. Sobamowo H, Prabhakar SS. The Kidney in Aging: Physiological Changes and Pathological Implications. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;146:303–40.
30. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int*. 2008 Sep;74(6):710–20.
31. Harman D. Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *J Gerontol*. 1956 Jul 1;11(3):298–300.
32. Dai D-F, Chiao Y, Marcinek DJ, Szeto HH, Rabinovitch PS. Mitochondrial oxidative stress in aging and healthspan. *Longev Heal*. 2014;3(1):1–22.
33. Wills LP, Schnellmann RG. Telomeres and Telomerase in Renal Health. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan 5;22(1):39–41.
34. Raschenberger J, Kollerits B, Ritchie J, Lane B, Kalra PA, Ritz E, et al. Association of relative telomere length with progression of chronic kidney disease in two cohorts: effect modification by smoking and diabetes. *Sci Rep*. 2015 Dec 7;5(1):11887.
35. Kim J-H, Hwang K-H, Park K-S, Kong ID, Cha S-K. Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *J Lifestyle Med*. 2015 Mar 31;5(1):1–6.
36. Wei S-Y, Pan S-Y, Li B, Chen Y-M, Lin S-L. Rejuvenation: Turning back the clock of aging kidney. *J Formos Med Assoc*. 2019 Jun;(1):1–9.
37. Lenoir O, Tharaux P-L, Huber TB. Autophagy in kidney disease and aging: lessons from rodent models. *Kidney Int*. 2016 Nov;90(5):950–64.
38. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: Causes and consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):407–20.

39. Aucella F, Corsonello A, Leosco D, Brunori G, Gesualdo L, Antonelli-Incalzi R. Beyond chronic kidney disease: the diagnosis of Renal Disease in the Elderly as an unmet need. A position paper endorsed by Italian Society of Nephrology (SIN) and Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG). *J Nephrol*. 2019 Apr 18;32(2):165–76.
40. Smith PP, Kuchel GA. Aging of the Urinary Tract. In: Fillit HM, Rockwood K, Young JB, editors. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 8th Ed. Elsevier; 2017. p. 133–7.
41. Wang X, Vrtiska TJ, Avula RT, Walters LR, Chakkerla HA, Kremers WK, et al. Age, kidney function, and risk factors associate differently with cortical and medullary volumes of the kidney. *Kidney Int*. 2014 Mar;85(3):677–85.
42. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Aug;7(8):1106–22.
43. Silva FG. The Aging Kidney: A Review – Part I. *Int Urol Nephrol*. 2005 Mar;37(1):185–205.
44. Denic A, Lieske JC, Chakkerla HA, Poggio ED, Alexander MP, Singh P, et al. The substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):313–20.
45. Glasscock RJ, Denic A, Rule AD. The Physiology and Pathophysiology of the Kidneys in Aging. In: *Brenner and Rector's The Kidney*. 11 Ed. 2020. p. 710–730.e10.
46. Silva FG. The aging kidney: A review - Part II. *Int Urol Nephrol*. 2005;37(2):419–32.
47. Glasscock R, Denic A, Rule AD. When kidneys get old: an essay on nephrogeriatrics. *J Bras Nefrol*. 2017;39(1):59–64.
48. Ruilope L. Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2001 Nov;14(11):S213–7.
49. Long DA, Mu W, Price KL, Johnson RJ. Blood vessels and the aging kidney. *Nephron - Exp Nephrol*. 2005;101(3):95–9.
50. Baylis C. Sexual Dimorphism: The Aging Kidney, Involvement of Nitric Oxide Deficiency, and Angiotensin II Overactivity. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2012 Dec 1;67(12):1365–72.
51. Edwards MS, Wilson DB, Craven TE, Stafford J, Fried LF, Wong TY, et al. Associations Between Retinal Microvascular Abnormalities and Declining Renal Function in the Elderly Population: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis*. 2005 Aug;46(2):214–24.
52. Yokota LG, Sampaio B, Rocha EP, Balbi A, Sousa Prado I, Ponce D. Acute kidney injury in elderly patients: narrative review on incidence, risk factors, and mortality. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018 Aug;11:217–24.
53. Waingankar N, Hayek S, Smith AD, Okeke Z. Calyceal diverticula: a comprehensive review. *Rev Urol*. 2014;16(1):29–43.
54. Sorensen FH. Quantitative studies of the renal corpuscles. I. Intraglomerular, interglomerular and interfocal variation in the normal kidney. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1972;80(1):115–24.
55. Baylis C, Corman B. The aging kidney: insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Apr;9(4):699–709.
56. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*. 2003 Mar;23(2):194–9.
57. Barrett KE, Barman SM, Yuan JX-J, Brooks HL. Renal Function & Micturition. In: *Ganong's Review of Medical Physiology*. 26th Ed. McGraw-Hill; 2019. p. 1297–342.
58. Levey AS, Inker LA. GFR as the “Gold Standard”: Estimated, Measured, and True.

- Am J Kidney Dis. 2016 Jan;67(1):9–12.
59. Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, de Lima J. Effect on aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int.* 1975 Nov;8(5):325–33.
 60. Musso CG, Jauregui JR. Renin-angiotensin-aldosterone system and the aging kidney. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014 Nov 22;9(6):543–6.
 61. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Dec;68:S57–65.
 62. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal Studies on the Rate of Decline in Renal Function with Age. *J Am Geriatr Soc.* 1985 Apr;33(4):278–85.
 63. Ravera M, Re M, Deferrari L, Vettoretti S, Deferrari G. Importance of Blood Pressure Control in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Apr;17(4 suppl 2):S98–103.
 64. Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol increase the risk of incident kidney disease and its progression. *Kidney Int.* 2016 Apr;89(4):886–96.
 65. Feinfeld DA, Keller S, Somer B, Wassertheil-Smoller S, Carvounis CP, Aronson M, et al. Serum creatinine and blood urea nitrogen over a six-year period in the very old. Creatinine and BUN in the very old. *Geriatr Nephrol Urol.* 1998;8(3):131–5.
 66. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):20–9.
 67. Musso CG, Álvarez-Gregori J, Jauregui J, Macías-Núñez JF. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(7):1105–10.
 68. Büyükaydin B, İşik AT, Alay M, Kazancioğlu R, Erkoç R. Estimation of glomerular filtration rate among elderly patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13(3):814–5.
 69. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003;
 70. Musso CG, Michelángelo H, Vilas M, Reynaldi J, Martinez B, Algranati L, et al. Creatinine reabsorption by the aged kidney. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):727–31.
 71. Seegmiller JC, Eckfeldt JH, Lieske JC. Challenges in Measuring Glomerular Filtration Rate: A Clinical Laboratory Perspective. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018 Jan;25(1):84–92.
 72. Lamb EJ, Webb MC, O’Riordan SE. Using the modification of diet in renal disease (MDRD) and Cockcroft and Gault equations to estimate glomerular filtration rate (GFR) in older people. *Age Ageing.* 2007 Nov 1;36(6):689–92.
 73. Flamant M, Haymann J-P, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa J-J, et al. GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):847–9.
 74. Gómez Marcos MA, Rodríguez Sánchez E, Recio Rodríguez JI, Martín Cantera C, Ramos Blanes R, García Ortiz L. Diferencias de la ecuación CKD-EPI con la de MDRD para la estimación del filtrado glomerular en pacientes hipertensos. *Nefrología.* 2010;4(30):458–62.
 75. Carter JL, Stevens PE, Irving JE, Lamb EJ. Estimating glomerular filtration rate: comparison of the CKD-EPI and MDRD equations in a large UK cohort with particular emphasis on the effect of age. *QJM An Int J Med.* 2011 Oct;104(10):839–47.
 76. Hermsen ED, Maiefski M, Florescu MC, Qiu F, Rupp ME. Comparison of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Dosing

- Antimicrobials. *Pharmacotherapy*. 2009 Jun;29(6):649–55.
77. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol*. 2017 Nov 15;49(11):1979–88.
 78. Alvarez-Gregori JA, Robles NR, Mena C, Ardanuy R, Jauregui R, Macias-Nunez JF. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *J Nutr Health Aging*. 2011 Jun 11;15(6):480–4.
 79. Musso CG, de los Rios E, Vilas M, Terrasa S, Bratti G, Varela F, et al. The HUGE formula (hematocrit, urea, gender) for screening for chronic kidney disease in elderly patients: a study of diagnostic accuracy. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(4):677–80.
 80. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, Hollinger D, Maroni BJ, Merrill D, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the MDRD Study. *Kidney Int*. 2000 Apr;57(4):1688–703.
 81. Musso CG, Reynaldi J, Martinez B, Pierángelo A, Vilas M, Algranati L. Renal reserve in the oldest old. *Int Urol Nephrol*. 2011 Mar 1;43(1):253–6.
 82. Keller F. Kidney function and age. *Nephrol Dial Transplant*. 1987;2(5):382.
 83. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
 84. Musso CG, Macías Nuñez JF, Oreopoulos DG. Physiological similarities and differences between renal aging and chronic renal disease. *J Nephrol*. 2007;20(5):586–7.
 85. Koomans HA, Boer WH, Mees EJD. Evaluation of lithium clearance as a marker of proximal tubule sodium handling. *Kidney Int*. 1989 Jul;36(1):2–12.
 86. Macías-Núñez JF, Martínez-Maldonado M. Change in Renal Function, Fluids, and Electrolytes. In: *Principles and Practice of Geriatric Surgery*. 2nd Ed. New York: Springer; 2011. p. 1025–37.
 87. McGreevy C, Horan J, Jones D, Biswas K, O’Meara YM, Mulkerrin EC. A study of tubular potassium secretory capacity in older patients with hyperkalaemia. *J Nutr Heal Aging*. 2008 Feb;12(2):152–5.
 88. Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG. Insulin Degradation: Progress and Potential. *Endocr Rev*. 1998 Oct 1;19(5):608–24.
 89. Giugliano D, Salvatore T, Paolisso G, Buoninconti R, Torella R, Varricchio M, et al. Impaired Glucose Metabolism and Reduced Insulin Clearance in Elderly Hypertensives. *Am J Hypertens*. 1992 Jun 1;5(6 Pt 1):345–53.
 90. Pascual J, Liaño F, Ortuño J. The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Aug;6(2):144–53.
 91. Rein JL, Coca SG. “I don’t get no respect”: the role of chloride in acute kidney injury. *Am J Physiol Physiol*. 2019 Mar 1;316(3):F587–605.
 92. Morla L. New insights into sodium transport regulation in the distal nephron: Role of G-protein coupled receptors. *World J Biol Chem*. 2016;7(1):44–63.
 93. Crane MG, Harris JJ. Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med*. 1976 Jun;87(6):947–59.
 94. Turgut F, Balogun RA, Abdel-Rahman EM. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade Effects on the Kidney in the Elderly: Benefits and Limitations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1330–9.
 95. Begg DP. Disturbances of thirst and fluid balance associated with aging. *Physiol Behav*. 2017 Sep;178:28–34.

96. Morley JE. Dehydration, Hypernatremia, and Hyponatremia. *Clin Geriatr Med.* 2015 Aug;31(3):389–99.
97. Faull CM, Holmes C, Baylis PH. Water balance in elderly people: is there a deficiency of vasopressin? *Age Ageing.* 1993 Mar;22(2):114–20.
98. Johnson AG, Crawford GA, Kelly D, Nguyen T V., Gyory AZ. Arginine Vasopressin and Osmolality in the Elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1994 Apr;42(4):399–404.
99. Helderman JH, Vestal RE, Rowe JW, Tobin JD, Andres R, Robertson GL. The Response of Arginine Vasopressin to Intravenous Ethanol and Hypertonic Saline in Man: The Impact of Aging. *J Gerontol.* 1978 Jan 1;33(1):39–47.
100. Davies I, O'Neill PA, McLean KA, Catania J, Bennett D. Age-associated alterations in thirst and arginine vasopressin in response to a water or sodium load. *Age Ageing.* 1995 Mar;24(2):151–9.
101. Sica DA. Angiotensin II and Thirst: Therapeutic Considerations. *Congest Hear Fail.* 2001 Nov;7(6):325–8.
102. Picetti D, Foster S, Pangle AK, Schrader A, George M, Wei JY, et al. Hydration health literacy in the elderly. *Nutr Heal Aging.* 2017 Dec 7;4(3):227–37.
103. Lorenzl S, Füsgen I, Noachtar S. Acute confusional States in the elderly--diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 May 25;109(21):391–9.
104. Bolognani D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJG, Zoccali C. The aging kidney revisited: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2014;14(1):65–80.
105. Tian Y, Serino R, Verbalis JG. Downregulation of renal vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 expression parallels age-associated defects in urine concentration. *Am J Physiol Physiol.* 2004 Oct;287(4):F797–805.
106. Epstein M, Hollenberg NK. Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med.* 1976 Mar;87(3):411–7.
107. Dyke MM, Davis KM, Clark BA, Fish LC, Elahi D, Minaker KL. Effects of hypertonicity on water intake in the elderly: An age-related failure. *Geriatr Nephrol Urol.* 1997;7(1):11–6.
108. Schlanger LE, Bailey JL, Sands JM. Electrolytes in the Aging. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Jul;17(4):308–19.
109. Lye M. Distribution of Body Potassium in Healthy Elderly Subjects. *Gerontology.* 1981;27(5):286–92.
110. Ribeiro SML, Kehayias JJ. Sarcopenia and the Analysis of Body Composition. *Adv Nutr.* 2014 May 1;5(3):260–7.
111. Gorini S, Kim SK, Infante M, Mammi C, La Vignera S, Fabbri A, et al. Role of Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor in Cardiovascular Aging. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Aug 23;10(584):1–11.
112. Luckey AE. Fluid and Electrolytes in the Aged. *Arch Surg.* 2003 Oct 1;138(10):1055–60.
113. Musso CG, Alvarez-Gregori JA, Macías-Núñez JF. Renal Handling of Uric Acid, Magnesium, Phosphorus, Calcium, and Acid Base in the Elderly. In: Macías Núñez JF, Cameron S, Oreopoulos D, editors. *The Aging Kidney in Health and Disease.* Springer; 2008. p. 155–71.
114. Beto JA. The Role of Calcium in Human Aging. *Clin Nutr Res.* 2015;4(1):1–8.
115. Portale AA, Lonergan ET, Tanney DM, Halloran BP. Aging alters calcium regulation of serum concentration of parathyroid hormone in healthy men. *Am J Physiol Metab.* 1997 Jan 1;272(1):E139–46.
116. Harris SS, Soteriades E, Dawson-Hughes B. Secondary Hyperparathyroidism and Bone Turnover in Elderly Blacks and Whites. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001

- Aug;86(8):3801–4.
117. Gowanlock Z, Sriram S, Martin A, Xenocostas A, Lazo-Langner A. Erythropoietin Levels in Elderly Patients with Anemia of Unknown Etiology. Jelkmann WEB, editor. PLoS One. 2016 Jun 16;11(6):e0157279.
 118. Sriram S, Xenocostas A, Lazo-Langner A. Erythropoietin in anemia of unknown etiology: A systematic review and meta-analysis. *Hematology*. 2016 Apr 20;21(4):234–40.
 119. Malaguarnera M, Bentivegna P, Giugno I, Romano M, Di Fazio I, Motta M, et al. Erythropoietin in healthy elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr*. 1996 Mar;22(2):131–5.
 120. Musso CG, Musso CAF, Joseph H, De Miguel R, Rendo P, Gonzalez E, et al. Plasma erythropoietin levels in the oldest old. *Int Urol Nephrol*. 2004;36(2):259–62.
 121. Gallagher JC. Vitamin D and Aging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):319–32.
 122. Gallagher JC, Rapuri P, Smith L. Falls are associated with decreased renal function and insufficient calcitriol production by the kidney. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3–5):610–3.
 123. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, et al. The Effect of Vitamin D on Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):2997–3006.
 124. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Nov;6(11):847–58.
 125. Kanasaki K, Kitada M, Koya D. Pathophysiology of the aging kidney and therapeutic interventions. *Hypertens Res*. 2012 Dec 18;35(12):1121–8.
 126. Huang E, Segev DL, Rabb H. Kidney Transplantation in the Elderly. *Semin Nephrol*. 2009 Nov;29(6):621–35.
 127. Dempster NJ, Ceresa CD, Aitken E, Kingsmore D. Outcomes following renal transplantation in older people: a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2013 Dec 24;13(1):79.
 128. Concepcion BP, Forbes RC, Bian A, Schaefer HM. The Kidney Transplant Evaluation Process in the Elderly: Reasons for Being Turned down and Opportunities to Improve Cost-Effectiveness in a Single Center. *J Transplant*. 2016;2016:1–8.
 129. Pechter Ü, Aunapuu M, Riispere Z, Vihalemm T, Kullissaar T, Zilmer K, et al. Oxidative Stress Status in Kidney Tissue after Losartan and Atenolol Treatment in Experimental Renal Failure. *Nephron Exp Nephrol*. 2004 Nov 17;97(2):e33–7.
 130. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The Effect of Retarded Growth Upon the Length of Life Span and Upon the Ultimate Body Size. *J Nutr*. 1935 Jul 1;10(1):63–79.
 131. Chen G, Bridenbaugh EA, Akintola AD, Catania JM, Vaidya VS, Bonventre J V., et al. Increased susceptibility of aging kidney to ischemic injury: identification of candidate genes changed during aging, but corrected by caloric restriction. *Am J Physiol Physiol*. 2007 Oct;293(4):F1272–81.
 132. Sturmlechner I, Durik M, Sieben CJ, Baker DJ, van Deursen JM. Cellular senescence in renal ageing and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Feb 28;13(2):77–89.
 133. Musso CG. Geriatric nephrology and the “nephrogeriatric giants.” *Int Urol Nephrol*. 2002;34(2):255–6.

134. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, Miller JR. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician*. 2013 Mar 1;87(5):331–6.