

Implicaciones pronósticas de la enfermedad renal crónica en el anciano

M. Heras, M.J. Fernández-Reyes, R. Sánchez

Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia. Segovia

Nefrología 2010;30(2):151-7

RESUMEN

La enfermedad renal crónica se considera un problema de salud pública desde la aplicación de las Guías KDOQI/NKF. La mayoría de los pacientes diagnosticados de enfermedad renal crónica son ancianos. En estos pacientes la progresión de la enfermedad renal es lenta, y la mortalidad superior al desarrollo de una insuficiencia renal que requiera el empleo de diálisis. Las guías actuales deben aplicarse con cautela en estos ancianos.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Pronóstico. Ancianos. Clasificación KDOQI/NKF. Filtrado glomerular.

INTRODUCCIÓN

La mejora en los cuidados sanitarios ha contribuido a un incremento en la esperanza de vida humana. Así, en la Unión Europea, los adultos ≥ 60 años suponen el 21% de la población y se estima que supondrán el 33% en el año 2050. Por tanto, este incremento progresivo de la población geriátrica tendrá no sólo impactos médicos sino también sociales y económicos¹.

Recientemente, uno de los problemas de salud pública reconocidos es la enfermedad renal crónica (ERC), que se considera como una «epidemia»². Este reconocimiento ha sido posible desde la aplicación y el modelo conceptual establecido por las Guías KDOQI/NKF³. Esta clasificación viene definida por la presencia de daño renal (hematuria, proteinuria, alteraciones en las pruebas de imagen) o por un filtrado glome-

Outcome implications of chronic kidney disease in the elderly

ABSTRACT

Chronic kidney disease is considered to be a problem of public health problem from the application of Guidelines KDOQI/NKF. Majority patients diagnosed of chronic kidney disease are elderly. In these patients progression of renal disease is slow, being the mortality high to development of renal failure that needs dialysis. The current guidelines must apply with caution in these elders.

Key words: Chronic kidney disease. Outcome. Elders. Classification KDOQI/NKF. Glomerular filtration rate.

ular (FG) menor a 60 ml/min durante tres o más meses, y se estratifica en cinco estadios^{3,4}. La finalidad de esta clasificación es identificar a los pacientes con ERC desde sus estadios más precoces, instaurar medidas para frenar su progresión, reducir la morbimortalidad y, en su caso, preparar a los pacientes para diálisis. Esta clasificación se considera que es aplicable a toda la población.

El pronóstico de la ERC lo marcan los siguientes aspectos: a) pérdida de la función del riñón: desarrollo de ERC terminal que requiera terapia renal sustitutiva (TRS); b) aparición de complicaciones asociadas con el descenso del FG, y c) incremento del riesgo cardiovascular⁵.

Sin embargo, las implicaciones pronósticas de la ERC en la población anciana no son tan claras y son menos conocidas⁶: a) la edad conlleva unos cambios morfológicos en el riñón y un descenso de la función renal (FR)¹, que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar la ERC en el anciano; b) ¿cómo es la progresión de la ERC en los ancianos?; c) ¿es frecuente el desarrollo de ERC terminal que precise TRS?, y d) ¿cuál es el pronóstico de la ERC respecto a la mortalidad en la población anciana?

Correspondencia: Manuel Heras Benito
Servicio de Nefrología.
Hospital General de Segovia.
Ctra. de Ávila, s/n. 40002 Segovia.
manuhebe@hotmail.com

En esta revisión incluimos los cambios estructurales y funcionales que se producen en el riñón del anciano; analizamos los métodos de estimación del FG (FGe) en el anciano y su influencia en la prevalencia de ERC. También analizamos el significado clínico y pronóstico de la ERC en este grupo poblacional.

CAMBIOS EN EL RIÑÓN DEL ANCIANO

Los cambios funcionales y estructurales en el riñón del anciano se resumen en la tabla 1.

Cambios funcionales

El descenso del FG relacionado con la edad se asocia con un descenso en el flujo sanguíneo renal, daño en la capacidad de concentración urinaria, hallazgos patológicos de esclerosis glomerular global, esclerosis vascular, atrofia tubular y disminuciones tanto en la cortical como en el tamaño renal^{7,8}. El estudio longitudinal de Baltimore demostró un descenso de FG (estimado por aclaramiento de creatinina) a un ritmo de 0,75 ml/min/año entre 254 voluntarios «normales», durante un seguimiento entre los años 1958 y 1981, aunque una tercera parte de los sujetos mantuvieron la estabilidad del aclaramiento de creatinina (CCr)⁹. Así, el declive de la FR con la edad *per se* puede no ser clínicamente significativo, a no ser que se superpongan otras enfermedades agudas/crónicas que afecten a la reserva o a la FR: en los ancianos es muy común la presencia de otras comorbilidades asociadas con la ERC como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia cardíaca congestiva o el deterioro cognitivo¹.

Entre las alteraciones de la función tubular relacionadas con la edad cabe destacar: la limitación de la capacidad para retener el sodio, siendo más susceptibles los ancianos a la depleción de volumen¹⁰; la alteración de la capacidad para la excreción del potasio, lo que explica la predisposición de los ancianos a desarrollar hiperpotasemia relacionada con fármacos¹; la capacidad para concentrar o diluir la orina disminuye con la edad¹¹, lo que explica la frecuente nicturia en estos pa-

cientes, así como la predisposición a la deshidratación y a la hipernatremia y la hiponatremia si se administra un exceso de fluidos.

Algunos de los cambios renales de la edad relacionados con la función endocrina incluyen la reducción en la producción de eritropoyetina renal, así como un descenso en la producción de renina, disminuye la conversión de vitamina D 25OH a 1,25OH, y se produce un descenso en el aclaramiento de insulina asociado también con el descenso de la FR en el anciano¹.

Cambios estructurales

El peso del riñón disminuye progresivamente después de la quinta década de vida, con mayor afectación de la corteza que de la médula renal¹². De igual manera, a medida que aumenta la edad, el número de glomérulos disminuye, con un incremento del porcentaje de glomérulos con esclerosis global. Se ha indicado que la glomerulosclerosis «patológica» podría considerarse cuando el número de glomérulos con esclerosis global excede el número calculado por la fórmula (edad del paciente/2) -10. La atrofia tubular y la fibrosis intersticial pueden relacionarse con la edad o pueden ocurrir por inflamación crónica o enfermedad vascular. Además, existe una fibrosis de la íntima de las arterias interlobulares asociada con la edad, que puede agravarse por la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus¹.

ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR EN EL ANCIANO

Se acepta que el FG es el mejor marcador de la FR¹³. Uno de los beneficios de conocer el FG es el correcto ajuste de dosis de fármacos excretados por el riñón. Otra utilidad más reciente ha sido para definir la ERC en sus diferentes estadios³.

La medición exacta del FG, mediante el uso de marcadores exógenos como la inulina o el iothalamate, no se hace habitualmente en la práctica clínica (por laboriosos y por su alto

Tabla 1. Cambios funcionales y estructurales en el riñón del anciano

Cambios funcionales	Cambios estructurales
- Disminuye el FG	- Disminuye el tamaño y peso renal
- Limitación de capacidad para retener sodio	- Mayor afectación de la cortical renal que la médula
- Alteración en la excreción de potasio	- Desciende el número de glomérulos
- Defecto en la concentración urinaria	- Aumenta el porcentaje de glomérulos con esclerosis global
- Disminuye la producción de eritropoyetina y de renina	- Atrofia tubular y fibrosis intersticial
- Disminuye la conversión de vitamina 25OH a 1,25OH	- Fibrosis de la íntima arterial
- Disminuye el aclaramiento de insulina	

coste)¹⁴. En cambio, marcadores endógenos como la creatinina sérica o, últimamente, la cistatina C, se han empleado para estimar el FG⁴: la creatinina sérica tiene el inconveniente de que no es sólo un marcador del FG sino que también es marcador de masa muscular y de ingesta proteica; la cistatina C es un inhibidor de proteasa de 13 kD producido en todas las células, filtrado por el glomérulo y catabolizado en los túbulos con una pequeña excreción urinaria⁴. Numerosos estudios han referido que el nivel de cistatina C es el mejor predictor de efectos adversos o de FGe que la creatinina sérica, particularmente en los ancianos¹⁵.

El CCr se emplea con frecuencia para evaluar el FG en clínica, mediante una recogida de orina de 24 horas. Sin embargo, su inconveniente es que sobrestima ligeramente el FG, a causa de la secreción tubular de creatinina y en los ancianos puede ser laboriosa su recogida (por incontinencia)¹⁶.

Recientemente se están empleando fórmulas matemáticas derivadas de la creatinina sérica para conseguir el FGe, atendiendo a la clasificación de ERC de las Guías KDOQI³. La fórmula de Cockcroft-Gault (CG) ha sido validada frente al CCr como el «patrón oro» (*gold standard*) y ha sido el método tradicional de estimación del FG para ajustar las dosis de fármacos^{13,16}. La fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ha sido desarrollada en una población con FR alterada^{16,17}. Sin embargo, ninguna de estas fórmulas de estimación del FG han sido validadas en ancianos^{1,18}: el uso de MDRD en la población sana (sin ERC) puede infraestimar el FG (las personas sanas tienen más masa muscular y mayor ingesta proteica y, por tanto, más generación de creatinina que las personas con ERC)¹⁹; por tanto, podremos catalogar a ancianos «sanos» como afectados de ERC por el hecho de obtener un FGe disminuido al utilizar la fórmula MDRD de forma sistemática.

Diversos estudios encuentran variaciones significativas en el grado de FGe obtenido en un mismo grupo de pacientes según la fórmula empleada: la fórmula MDRD en general sobrestima el FG respecto al CG^{13,20,21}. El uso de MDRD en

lugar de CG para el ajuste de fármacos puede conducir a que pocos pacientes requieran ajuste de dosis y producir una toxicidad farmacológica inesperada^{1,13}. Por esta razón, algunos trabajos llegan a la conclusión de que puede ser preferible el uso de CG para el ajuste farmacológico¹³.

Por otro lado, el empleo de estas fórmulas puede producir estimaciones discordantes con el consiguiente error en la estadificación de la ERC. Gill et al. encuentran que menos de un 40% de los pacientes eran clasificados en el mismo estadio atendiendo a la fórmula empleada¹³. En la tabla 2 pueden verse las discrepancias que existen en la distribución por estadios de ERC que se producen en el estudio de 80 ancianos con ERC en el Hospital General de Segovia, según la fórmula de estimación aplicada²².

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La presencia de un FGe disminuido (inferior a 60 ml/min) es suficiente para diagnosticar a un paciente como afectado de ERC, al menos en estadio 3, con la clasificación actual³. Sin embargo, la edad es uno de los principales factores que afectan a la función del riñón. Por tanto, la prevalencia de ERC varía de manera importante con la edad. Zhang y Rothenbacher²³ han realizado una revisión sistemática de 26 estudios, en diferentes poblaciones, para conocer la prevalencia de ERC, con un rango de participantes en los estudios de 237 a 65.181 y llegan a las siguientes conclusiones: *a*) la prevalencia media de ERC es del 7,2% en la población más joven, mientras que en la población anciana oscilaba entre el 23,4% en el estudio de Manjunath²⁴ y un 35,7% en el estudio de Hemmelgarn²⁵; *b*) la prevalencia varía según el método de estimación de FG utilizado: en un estudio finlandés²⁶, la prevalencia de ERC basándose en un FGe inferior a 60 ml/min usando el MDRD es del 35,8%, mientras que si en los mismos pacientes se utiliza la fórmula de Cockcroft-Gault, esta prevalencia aumenta a un 58,5%; *c*) la detección exacta de ERC en grupos especiales, particularmente en ancianos, es inadecuada.

Tabla 2. Distribución por estadios según métodos de estimación de FG

Ancianos (%)	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
FGe (CG)	0%	7,9%	66,6%	20,6%	4,7%
FGe (MDRD)	0%	30%	60%	10%	0%

FGe: filtrado glomerular estimado. CG: Cockcroft-Gault; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease. Ancianos con enfermedad renal crónica: ¿cuál es su evolución al cabo de un año?

Heras M, et al. Nefrología 2008;3:325-8.

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ANCIANOS

Las guías recomiendan que los mismos criterios de la clasificación KDOQI se apliquen para detectar la ERC tanto en los jóvenes como en la población anciana^{3,27}. Así, todos los pacientes, con independencia de su edad, se considera que presentan una ERC moderada si tienen un FGe inferior a 60 ml/min/1,73 m². Sin embargo, en los ancianos hay que tener en cuenta que el descenso del FGe es muy común (asociado con la edad) y que las fórmulas utilizadas para estimar el FG en esta población no han sido validadas^{1,13}.

El pronóstico de la ERC lo marca la pérdida de la FR que requiera TRS³. La tasa de descenso de la FR es variable entre los pacientes; una progresión rápida se define por un descenso de FGe superior a 4 ml/min/año⁵. La aceptación y la prevalencia de TRS ha aumentado en la mayoría de los países desarrollados: uno de los principales factores ha sido la aceptación de la TRS en los ancianos¹⁸. Sin embargo, según los datos del NANHES III, se considera que de 20 millones de pacientes afectados de ERC, sólo cerca de un 2% reciben TRS con diálisis o trasplante²⁸.

Por otra parte, la introducción sistemática en los laboratorios de la fórmula MDRD, para conocer el FGe de la población, atendiendo a estas Guías KDOQI, está provocando un aumento considerable de derivaciones a las consultas de Nefrología, particularmente de pacientes ancianos con un FGe disminuido, pero sin otras manifestaciones habituales del fallo renal (anemia, proteinuria, etc.)²⁹, lo cual ha generado preocupación y debate entre los profesionales sanitarios acerca de la conveniencia de aplicar sistemáticamente esta clasificación en los ancianos y de su significado pronóstico³⁰⁻³².

¿CÓMO PROGRESA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN EL ANCIANO?

El descenso del FGe en los ancianos sanos es muy común⁹, debido a los cambios en la estructura renal asociados con la edad. Se han realizado numerosos estudios para conocer la prevalencia de ERC en la población²³. En cambio, pocos trabajos han analizado la tasa de progresión de la enfermedad renal en el anciano. Hallan et al.³³ estudian las estrategias para detectar la ERC en la población general mayor a 20 años, con un seguimiento prospectivo de 8 años; valorando el curso natural de la ERC encuentran que el riesgo de progresión a ERC terminal es especialmente bajo en pacientes sin diabetes ni HTA, en mujeres y en los pacientes con una edad ≥ 70 años o con FGe entre 45 y 59 ml/min en el cribado. Entre los pocos estudios específicos realizados en la población anciana, cabe reseñar el de Hemmelgarm et al.²⁵, en el que se describe, en una población mayor de 66 años, la progresión de la ERC a lo largo de 2 años de seguimiento,

y se observa que ésta es lenta, excepto en los pacientes diabéticos y en aquellos casos que tienen un FG inferior a 30 ml/min. De acuerdo con estos resultados, en nuestro estudio de ERC en 80 ancianos en el Hospital General de Segovia también detectamos una estabilidad en la FR al cabo de 24 meses de seguimiento³⁴ (figura 1).

PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA Y MORTALIDAD

En la mayoría de estudios que realizan un seguimiento prospectivo de pacientes diagnosticados de ERC, se encuentra que el desarrollo de ERC terminal que requiere TRS es un pronóstico menos común que la mortalidad^{28,34,35}. En la tabla 3 se resumen los resultados de los pronósticos obtenidos en diversos estudios. O'Hare et al.⁶ observan un patrón similar en un estudio realizado en 209.622 veteranos americanos, en estadios 3-5 de ERC y con un seguimiento de 3,2 años, y describen el «efecto modificador de la edad» en la ERC: entre los pacientes con niveles de FGe basal equiparables, a medida que se incrementa la edad los pacientes presentan mayores probabilidades de morir que de llegar a presentar una ERC terminal que requiera TRS, respecto a los pacientes más jóvenes.

Conway et al. analizan, en una cohorte de pacientes diagnosticados de ERC en estadio 4, los factores predictores de mortalidad y de necesidad de TRS, y encuentran que el riesgo de supervivencia que precisa de diálisis disminuye a medida que se incrementa la edad, en parte debido a la baja tasa de descenso de la FR en los ancianos, e incluyen como factores de riesgo predictores de TRS la presencia de proteinuria, la alta tasa de descenso del FGe (≥ 4 ml/min/año), los bajos niveles basales de FG y los niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dl³⁶. Así, los pacientes fallecen por otras causas antes de desarrollar el fallo renal^{35,36}.

Respecto a las causas de mortalidad, la enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente en los pacientes en diálisis y trasplante³⁷. En un reciente estudio, Roderick et al. demuestran que en personas mayores de 75 años existe un riesgo de mortalidad aumentado independiente de todas las causas y de la cardiovascular en concreto³⁸. En el estudio de Keith et al., los pacientes que fallecieron presentaban una mayor prevalencia de enfermedad coronaria, de insuficiencia cardíaca congestiva, de diabetes mellitus y de anemia respecto a los vivos²⁸. En el estudio de ancianos en el Hospital General de Segovia, aunque la causa final predominante del fallecimiento es el deterioro progresivo, al analizar la presencia de antecedentes cardiovasculares previos se encuentra también que los fallecidos tienen significativamente más porcentaje de antecedentes previos de insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica respecto a los vivos³⁴.

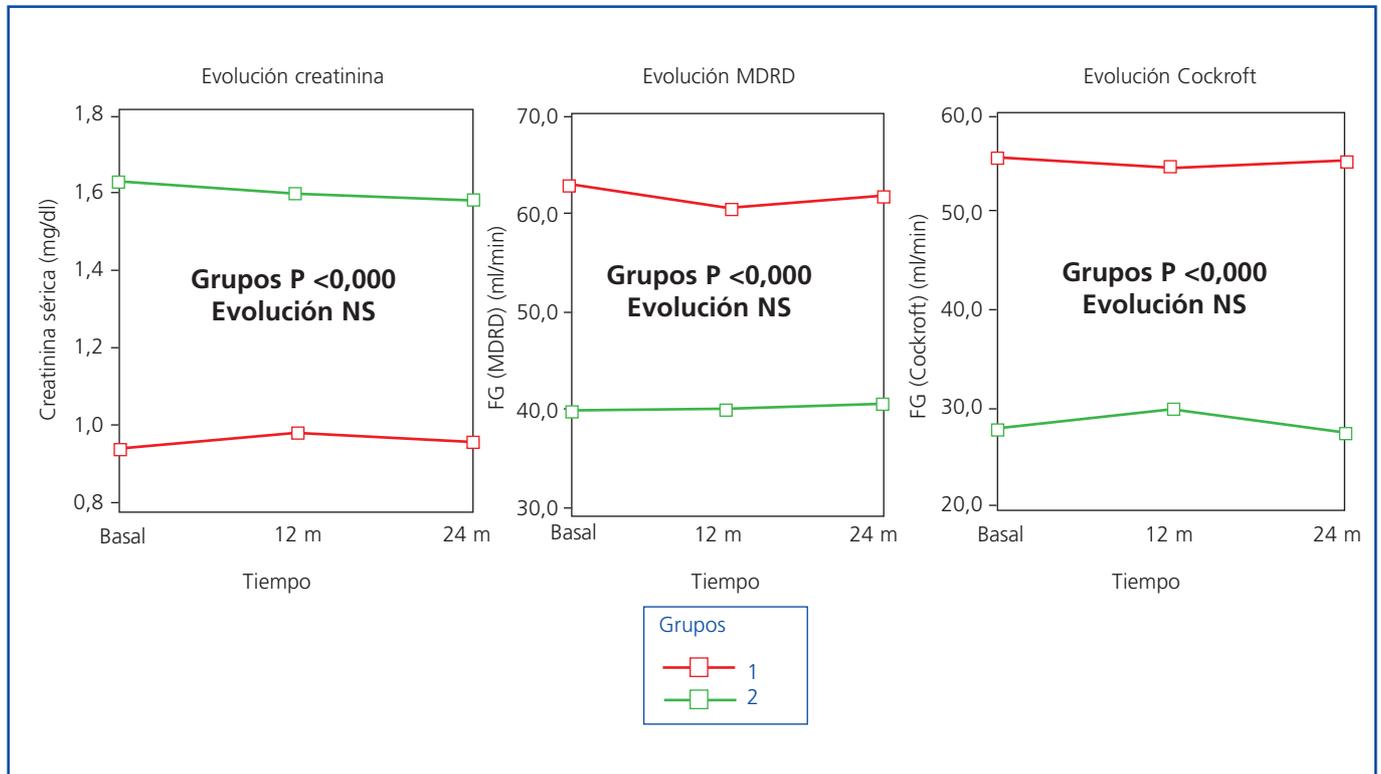


Figura 1. Evolución de la función renal a los 24 meses. Aunque existen diferencias significativas (basal, 12 meses y 24 meses) en la función renal de los dos grupos ($p < 0,000$), el análisis de medidas repetidas a los 24 meses no muestra variaciones significativas respecto a los valores basales. Grupo 1: Crs $\leq 1,1$ mg/dl; Grupo 2: Crs $> 1,1$ mg/dl. NS: no significativo. Tomada de Heras M, et al. *Nefrología* 2009;29(4):343-9.

Por tanto, considerando este patrón de alta tasa de mortalidad en los ancianos con ERC, antes que de desarrollo de un fallo renal que requiera diálisis, algunos autores proponen que en todos los pacientes con ERC se lleve a cabo un abordaje intensivo (prevención y tratamiento) de reducción del riesgo

cardiovascular^{35,39,40}; en cambio, no en todos los ancianos diagnosticados de ERC se debe hacer un especial «hincapié» en los cuidados nefrológicos para tratar de retrasar la progresión de la enfermedad renal (en estos pacientes los beneficios son menores que en las personas más jóvenes)^{25,35}.

Tabla 3. Pronósticos: ERCT y mortalidad

Estudio	N/años de los participantes	E	Años de seguimiento	TSR (%)	Fallecimiento
Keith et al. (Arch Intern Med, 2004)	27.998 (>17 a)	2-4	5	1,1% (E2) 1,3% (E3) 19,9% (E4)	19,5% 24,3% 45,7%
Eriksen/ Ingebretsen (K Intern 2006)	3.047 (>20 a)	3	10	2% (n = 62)	31% (n = 959)
O'Hare et al. (JASN, 2007)	209.622 (>18 a; 47%>75 a)	3-5	3,2	4,4% (n = 9.227)	21,1% (antes) + 1,4% (después de iniciar TSR) (n = 45.772) (n = 2.925)
Heras et al. (Nefrología, 2009)	80 (>69 a)	2-5	2	0% (n = 0)	22,5% (n = 18)

ERCT: enfermedad renal crónica terminal; N: número de pacientes; E: estadio de ERC; TSR: terapia renal sustitutiva.

CONCEPTOS CLAVE

1. La presencia de un FGe disminuido es muy común en los ancianos «sanos» asociado con el «efecto edad».
2. La prevalencia de ERC varía de forma importante con la edad y con el método de estimación del FG: la prevalencia aumenta al utilizar el método de Cockcroft-Gault respecto al MDRD.
3. Los niveles de FGe obtenidos por MDRD son superiores a los obtenidos por el método de Cockcroft-Gault, con repercusión en la estadiificación de la ERC y a la hora de ajustar los fármacos en la insuficiencia renal.
4. La progresión de la ERC en los ancianos sin proteinuria es lenta.
5. En los ancianos existe más riesgo de mortalidad que de llegar al «fallo renal» que requiera TRS.
6. Sólo una pequeña proporción de ancianos con ERC precisarán TRS: ancianos con proteinuria, diabéticos y con FGe menor a 30 ml/min de forma basal. Estos pacientes son los que se beneficiarían de la asistencia a las consultas de nefrología.
7. En todos los ancianos con ERC se deberá llevar a cabo una terapia intensiva para reducir el riesgo cardiovascular.
8. Las Guías KDOQI/NKF deben aplicarse con cautela en los ancianos.

GUÍAS KDOQI/NKF DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El hecho de que la presencia de un FGe menor a 60 ml/min sea común en la población anciana¹⁸ y la baja tasa de progresión de la ERC en los ancianos^{25,34}, con un alto riesgo de mortalidad respecto al desarrollo de ERC terminal que requiera TRS^{34,36}, han hecho que algunos autores se planteen que estas guías deben utilizarse con cautela en los ancianos^{19,30,34,36,41}.

En conclusión, siendo la ERC muy frecuente en los ancianos, pero con un lento declive de la FR en la mayoría de ellos, la posibilidad de llegar al fallo renal que requiera TRS es mucho menor que el riesgo de morir: las guías actuales deberían de tener en cuenta el efecto «edad» sobre el pronóstico de la ERC en este grupo poblacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Varizi ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int* 2008;74:710-20.
2. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247-9.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S266.
4. Stevens LA, Levey AS. Current status and future perspectives for CKD testing. *Am J Kidney Dis* 2009;53(Suppl 3):S17-S26.
5. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual Model of CKD: Applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009;53(Suppl 3):S4-S16.
6. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758-65.
7. Silva FG. The aging kidney: A review-part I. *Int Urol Nephrol* 2005;37:185-205.
8. Silva FG. The aging kidney: A review-part II. *Int Urol Nephrol* 2005;37:419-32.
9. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:278-85.
10. Epstein M, Hollenberg NK. Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med* 1976;87:411-7.
11. Rowe JW, Shock NW, De Fronzo RA. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 1976;17:270-8.
12. Zhou XJ, Saxena R, Liu Z, Vaziri ND, Silva FG. Renal senescence in 2008: progress and challenges. *Int Urol Nephrol* 2008;40:823-39.
13. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group—a cautionary tale. *Nephrol Dial Transpl* 2007;22:2894-9.
14. De Jong PE, Halbesma N, Gansevoort RT. Screening for early chronic kidney disease—what method fits best? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2358-61.
15. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:610-6.
16. Douville P, Martel AR, Talbot J, Desmeules S, Langlois S, Agarráis M. Impact of age on glomerular filtration estimates. *Nephrol Dial*

- Transplant 2009;24:97-103.
17. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations in the estimation of GFR in health and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459-66.
 18. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, Nitsch DM, Hubbard RB, Flectcher AE, et al. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? *Age and Aging* 2008;37:179-86.
 19. Poggio ED, Rule AD. A critical evaluation of chronic kidney disease-should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a «disease»? *NDT* 2009;24:698-700.
 20. Berman N, Hostetter TH. Comparing the Cockcroft-Gault and MDRD equations for calculation of GFR and drug doses in the elderly. *Nat Clin Practice* 2007;3:644-5.
 21. Pequignot R, Belmin J, Chauvelier S, Gaubert JY, Konrat C, Duron E, et al. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the Modification of Diet in Renal Disease formula. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1638-43.
 22. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Guerrero MT, Muñoz A, Macías MC, et al. Ancianos con enfermedad renal crónica: ¿cuál es su evolución al cabo de un año? *Nefrología* 2008;3:325-8.
 23. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
 24. Manjunath G, Tifhiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63:1121-9.
 25. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006;69:2155-61.
 26. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum Cystatin C. *J Intern Med* 2004;256:70-8.
 27. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, Landefeld CS, Sen S, Mehta K, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: One size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:846-53.
 28. Keith D, Nichols GA, Gullion C, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcome among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
 29. Heras M, Guerrero MT, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Muñoz A, Macías MC, et al. Las manifestaciones analíticas asociadas a la insuficiencia renal crónica: ¿a partir de qué grado de filtrado glomerular estimado las detectamos en ancianos? *Rev Esp Geriatr Geront* 2009;44:143-5.
 30. Glasscock RJ, Winearls CG. Routine reporting of estimated glomerular filtration rate: not ready for prime time. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2008;4:422-3.
 31. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1117-21.
 32. Robles NR. Cálculo del filtrado glomerular: una visión escéptica. *Nefrología* 2007;27:405-7.
 33. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047-50.
 34. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero MT, Sánchez R, Muñoz A, Macías MC, et al. Ancianos con enfermedad renal crónica: ¿qué ocurre a los 24 meses de seguimiento? *Nefrología* 2009;4:343-9.
 35. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006;69:375-82.
 36. Conway B, Webster A, Ramsay G, Morgan N, Neary J, Whirworth C, et al. Predicting mortality and uptake of renal replacement therapy in patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1930-7.
 37. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:627-36.
 38. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, Mylne A, Nitsch D, Hubbard RB, et al. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis* 2009;53:950-60.
 39. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm L, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
 40. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero MT, Sánchez R. Función renal y su asociación con la comorbilidad. *Nefrología* 2009;29:84-5.
 41. Campbell KH, O'Hare AM. Kidney disease in the elderly: update on recent literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:298-303.