

Función tubular renal en el muy anciano

C.G. Musso^a, I. Fainstein^b, R. Kaplan^b y J.F. Macías^c

^aServicio de Nefrología y Medio Interno. Hospital Italiano. Buenos Aires. ^bCentro Médico Agustín Rocca. Hospital Italiano. Buenos Aires. Argentina. ^cDepartamento de Medicina. Facultad de Medicina. Salamanca. España.

RESUMEN

Hay muy pocos trabajos publicados sobre la funcionalidad tubular en ancianos sanos y en muy ancianos. Por este motivo, decidimos explorar la función tubular renal en muy ancianos sanos (> 75 años) evaluando la excreción fraccional de sodio, urea y potasio y el gradiente transtubular de potasio mediante técnicas de restricción, sobrecarga y aclaramientos de agua y sodio.

Se estudió a 44 voluntarios sanos entre ancianos (65-75 años) y muy ancianos (> 75 años), en los que se determinaron la excreción fraccional de sodio, urea y potasio y gradiente transtubular de potasio en estado basal, y a 4 personas muy ancianas se les aplicó una sobrecarga hiposalina según la técnica, habitual en nuestro laboratorio, descrita por Chaimowitz. Los datos se evaluaron mediante el test de la *t* de Student. Finalmente, analizamos los valores séricos de eritropoyetina (producto del intersticio peritubular proximal) en 74 voluntarios sanos (22 adultos-jóvenes, 30 ancianos y 22 muy ancianos). Para el análisis estadístico, utilizamos los tests de la *t* de Student y ANOVA con ajuste de Bonferroni.

De este estudio concluimos que en los muy-viejos, con respecto de los adultos-jóvenes, la función túbulo-intersticial proximal está respetada, mientras que la función del «segmento distal» de la nefrona proximal (rama gruesa ascendente del asa de Henle) está disminuida. Además, detectamos que tienen un incremento de la excreción tubular de urea, pero no de la de potasio, lo que puede explicar la merma en la capacidad de concentración-dilución urinarias y la normalidad de la urea plasmática a pesar de que el filtrado glomerular esté disminuido, además de la facilidad para presentar hiponatremia e hipertotasemia.

Palabras clave

Manejo tubular renal en el muy anciano. Excreción fraccional de urea. Excreción fraccional de potasio. Excreción fraccional de sodio. Eritropoyetina.

Correspondencia: J.F. Macías Núñez.
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario.
P.º San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca. España.
Correo electrónico: jfmacias@usal.es

Recibido el 02-04-04; aceptado el 28-05-04.

Renal tubular function in the old-old

ABSTRACT

Little information has been published on renal physiology in healthy elderly individuals and in very old persons. Consequently, we decided to investigate renal tubular function in healthy old-old people (aged more than 75 years) by means of the following parameters: transtubular potassium gradient (TTKG), fractional excretion of sodium (FENa), urea (FEU) and potassium (FEK) through techniques of restriction, loading and clearance of water and sodium (Na). Forty-four healthy elderly volunteers (aged between 65 and 75 years) and very old volunteers (aged more than 75 years) were studied. FENa, FEU, FEK and TTKG were measured in basal conditions. Four old-old individuals also underwent hyposaline loading following the technique routinely used in our laboratory described by Chaimowitz. Finally, we analysed serum erythropoietin levels (as a marker of renal proximal peritubular interstitial function) in 74 volunteers (22 young-adults, 30 elderly individuals and 22 very old people). Statistical analysis was performed using Student's *t*-test and ANOVA with Bonferroni's correction.

The results indicate that in comparison with young adults, proximal tubular-interstitial function is not affected in very old people, while in the distal segment of the proximal nephron (thick ascending limb of Henle's loop) function is reduced. Moreover, we found increased FEU and normal FEK in the old-old. These findings may explain the blunted capacity to concentrate and dilute urine and the normal plasma urea concentration, despite the decrease in glomerular filtration rate, as well as the susceptibility of the elderly to develop hyponatremia and hyperkalemia.

Key words

Renal tubular competence in the old-old. Fractional excretion of urea. Fractional excretion of potassium. Fractional excretion of sodium. Erythropoietin.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad no siempre están claros los límites entre los cambios propios del envejecimiento normal y los ocasionados por las enfermedades prevalentes en la vejez, de modo que muchas modificaciones que hoy se consideran propias del envejecimiento podrían no ser más que entidades patológicas que se manifiestan con más frecuencia en la etapa senil.

El estudio de la fisiología de las personas sanas de más de 75 años de edad (conocidas como muy viejos o viejos-viejos)¹ constituye una excelente oportunidad para poder separar los fenómenos propios de la vejez de las enfermedades seniles.

En el ámbito de la fisiología renal humana, hay en la bibliografía varios trabajos que describen las características particulares de la fisiología tubular del anciano, entendiendo como tal a la persona de entre 65 y 75 años². Sin embargo, hay una carencia de información respecto a cómo es la fisiología renal en personas muy ancianas sanas. El dato mejor conocido al respecto en este grupo de edad es la disminución del filtrado glomerular, que oscila entre 30 y 50 ml/min³.

Con el objetivo de explorar la fisiología renal del muy viejo, decidimos investigar la funcionalidad tubular renal en esta población.

SUJETOS Y MÉTODO

Realizamos 3 protocolos de investigación sucesivos e interrelacionados, durante el período 1998-2002, basados todos ellos en voluntarios sanos mayores de 75 años, sin antecedentes de enfermedades ni toma de medicamentos. Los resultados obtenidos en estos voluntarios muy ancianos fueron comparados con los de grupos control que, según cada protocolo, consistieron en grupos de adultos-jóvenes sanos (entre 18 y 64 años) o ancianos sanos (entre 65 y 75 años).

Previa información detallada de los procedimientos a seguir, tanto nuestro hospital como todos los voluntarios dieron su consentimiento escrito para el estudio.

El criterio de salud de los voluntarios fue establecido evidenciando en cada uno de ellos la normalidad de las siguientes evaluaciones:

- Anamnesis y exploración física.
- Escalas de valoración geriátrica^{4,5}: escalas de Katz y Lawton triple prueba: levantarse de una silla y andar, levantar objetos pequeños del piso, coger y utilizar un lápiz y Mini-Mental State Examination de Folstein^{6,7}.
- Analítica: hemograma, proteinograma, ionograma, urea, creatinina, glucemia, proteinuria y sedimento urinario, mediante autoanalizador modelo LX20.
- Examen cardiológico: electrocardiograma y ecocardiograma normales.

Protocolo 1

En este protocolo, el objetivo fue evaluar la respuesta tubular a una restricción sódica en personas muy ancianas. Para ello estudiamos a una población de 44 voluntarios sanos: 24 ancianos (65-75 años) y 20 muy ancianos (> 75 años).

En situación basal (previa a la restricción sódica) se tomaron muestras de sangre y orina para la medición de potasio, urea, creatinina, osmolaridad, aclaramiento de creatinina, excreción fraccional de potasio, excreción fraccional de urea y gradiente transtubular de potasio (TTKG) (anexo). Posteriormente recibieron dieta hiposódica de 6 g de ClNa/día durante 1 mes. Transcurrido este tiempo, se volvió a tomar muestras de sangre y orina para comprobar la evolución de los parámetros descritos en respuesta a la restricción sódica.

Protocolo 2

Exploramos la respuesta tubular renal a una situación de sobrecarga aguda y el comportamiento de los distintos segmentos nefronales encargados de su control. Para ello estudiamos a 5 adultos-jóvenes y a 4 muy ancianos sanos, a los que practicamos una sobrecarga hiposalina según técnica de Chaimowitz⁸ modificada por Rodríguez Soriano et al⁹ en niños y Macías et al¹⁰ en ancianos. Esta sobrecarga consiste en la ingestión de 20 ml de agua/kg de peso en un tiempo de 20 min, seguido de infusión intravenosa de una solución hipotónica (ClNa al 0,45%) de 2 l/1,73 m² de superficie corporal, durante 2 h.

Para valorar el manejo de Na, se tomaron muestras de sangre inmediatamente antes del inicio de la infusión intravenosa, a la mitad del estudio y al finalizarlo. Además, se recogieron muestras de orina de la micción previa al comienzo del estudio (basal) y de todas las que emitieran espontáneamente durante la infusión hiposalina. En cada una de las muestras de orina se midieron el sodio, el potasio, la urea, la creatinina y la osmolaridad y según ellas, mediante fórmulas (anexo), se calcularon:

- Aclaramiento de sodio del «segmento proximal» del túbulo contorneado proximal.
- Aclaramiento de sodio «segmento distal» del túbulo proximal (rama gruesa ascendente del asa de Henle).
- Aclaramiento de agua libre (marcador específico funcional de la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle o segmento dilutor).

Protocolo 3

Quisimos probar si otras funciones del segmento proximal del túbulo proximal, distintas de la reabsorción del sodio, se conservaban en el muy anciano. Dado que la eritropoyetina se sintetiza en las células intersticiales en torno a los túbulos contorneados proximales¹¹, la medición de los valores plasmáticos de esta hormona en situación basal es un marcador de la función tubular proximal.

mal. Con este objetivo estudiamos a una población de 74 voluntarios sanos: 22 adultos-jóvenes (18-64 años), 30 ancianos (65-75 años) y 22 muy ancianos (mayores de 75 años). Todos eran no fumadores y no tomaban ninguna medicación. Ninguno tenía anemia, poliglobulía, cirugía reciente, diabetes mellitus, sepsis, ni enfermedad respiratoria, cardíaca, hepática, renal ni oncológica. De todos ellos obtuvimos su talla, peso, muestras de sangre matinal para determinación de eritropoyetina (mediante radioinmunoanálisis), hematocrito, hemoglobina, creatinina, así como muestras de orina *spot* para medición de creatinina. El aclaramiento de creatinina se calculó según la creatininemia mediante 2 fórmulas distintas que habitualmente se usan para ajustar las dosis de fármacos al filtrado glomerular y función renal residual:

— Aclaramiento de creatinina₁ =

(140 – edad) peso (kg)/72 creatininemia (0,85, si es mujer)¹²

— Aclaramiento de creatinina₂ =

186,3 creatininemia^{-1,154} edad^{-0,203} (0,742, si es mujer)¹³

Todos los datos de este estudio se presentan como media ± desviación estándar de la media. La inferencia estadística se realizó con los siguientes análisis: para comparación entre grupos, se utilizó el test de ANOVA con ajuste de Bonferroni; para la comparación de datos con 2 muestras, en los protocolos 1 (restricción sódica) y 2 (sobrecarga hipotónica) se utilizó el test de la t de Student para muestras emparejadas, considerándose como significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Protocolo 1

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ancianos sanos y muy ancianos sanos en la excreción fraccional de potasio (el 10 ± 6 y el 13 ± 6%, respectivamente) ni en el gradiente transtubular de potasio (4 ± 5 y 4,7 ± 5,4, respectivamente). Estos valores fueron similares a los que en la bibliografía se describen como normales en adultos sanos en situación basal: EFK del 10% y TTKG de 4^{14,15}.

Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre ancianos sanos y muy ancianos sanos en la excreción fraccional de urea (el 59 ± 3 y el 61 ± 6%, respectivamente) ni en la excreción fraccional de sodio bajo restricción sódica (el 1,34 ± 0,6 y el 1,44 ± 1%, respectivamente; tabla 1). Sin embargo, estos valores fueron distintos de los que se describen en la bibliografía como normales en un adulto-joven sano en las mismas circunstancias (excreción fraccional de urea en situación

TABLA 1. Índices urinarios tras la restricción salina en ancianos y muy ancianos (protocolo 1)

	Media ± DE (ancianos)	Media ± DE (muy ancianos)	p
Edad (años)	68 ± 2	85 ± 3	< 0,05
EFK (%)	10 ± 6	13 ± 6	NS
TTKG	4 ± 5	4,7 ± 5,4	NS
EFU (%)	59 ± 3	61 ± 6	NS
EFNa (%)	1,34 ± 0,6	1,44 ± 1	NS
ClCr (ml/min)	73 ± 21	44 ± 14	< 0,001

EFK: excreción fraccional de potasio; TTKG: gradiente transtubular de potasio; EFNa: excreción fraccional de sodio; ClCr: aclaramiento de creatinina.

TABLA 2. Test de Chaimovitz en adultos-jóvenes y muy ancianos (protocolo 2)

	Adulto-joven (n = 5)	Muy anciano (n = 4)
Aclaramiento de sodio:		
segmento proximal (ml/min)	18	8 ^a
Aclaramiento de agua libre (ml/min)	15	6 ^b
Aclaramiento de sodio:		
segmento distal	86%	75% ^b

^ap = NS; ^bp < 0,05.

basal del 50% y excreción fraccional de sodio bajo restricción sódica < 0,5%)^{2,15,16}.

Protocolo 2

Encontramos que la reabsorción de Na en el «segmento proximal» fue de 18 ml/min en los adultos-jóvenes, mientras que en el grupo muy anciano fue de 8 ml/min ($p = NS$). Con respecto al aclaramiento de agua libre, marcador de la función del «segmento distal» de la nefrona proximal (parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle), los valores fueron de 15 y 6 ml/min en adultos-jóvenes y muy ancianos, respectivamente ($p < 0,05$), siendo la capacidad de reabsorción por el «segmento distal» de lo que le llega del «segmento proximal» del 86% en los adultos y del 75% en los muy ancianos ($p < 0,05$; tabla 2).

Protocolo 3

Los valores antropométricos, bioquímicos y de filtración glomerular de los individuos estudiados se exponen en las tablas 3 y 4. La concentración plasmática de eritropoyetina fue de 14, 13 y 17 mU/ml en adultos-jóve-

TABLA 3. Datos antropométricos, bioquímicos y eritropoyetinemia en adultos-jóvenes, ancianos y muy ancianos sanos (protocolo 3)

	Adulto-joven (n = 22) Media ± DE	Grupos	
		Viejo (n = 30) Media ± DE	Viejo-viejo (n = 22) Media ± DE
Edad (años)	30 ± 5	69 ± 3	83 ± 5
Talla (m)	1,70 ± 0,20	1,57 ± 0,15	1,54 ± 0,20
Peso (kg)	58,00 ± 9,85	71,64 ± 17,03	62,95 ± 14,37
Glu (mg/dl)	84 ± 8	86 ± 12	85 ± 8
Ur (mg/dl)	32 ± 6	30 ± 6	34 ± 6
Cr (mg/dl)	0,77 ± 0,12	0,90 ± 0,16	0,93 ± 0,13
Hto (%)	44 ± 3	42 ± 2	43 ± 2
Hb (g/l)	14,7 ± 1,0	14,1 ± 0,8	14,3 ± 1,0
CrCl ₁ (ml/min)	110,47 ± 14,40	70,94 ± 19,76	47,25 ± 12,99
CrCl ₂ (ml/min)	88,74 ± 11,27	76,87 ± 22,67	64,92 ± 9,86
Epo (mU/ml)	14,3 ± 2,7	13,2 ± 4,8	17,3 ± 9,4

Hto: hematocrito; Hb: hemoglobina; Epo: eritropoyetina; Glu: glucemia; Ur: uremia; Cr: creatininemia; CrCl₁: aclaramiento de creatinina₁; CrCl₂: aclaramiento de creatinina₂.

TABLA 4. Comparación de datos antropométricos, bioquímicos y eritropoyetinemia entre adultos-jóvenes, ancianos y muy ancianos sanos (protocolo 3). Test de ANOVA con ajuste de Bonferroni: principales resultados

Talla	Peso	Glu	Ur	Cr	Hto	Hb	CrCl ₁	CrCl ₂	Epo
p	< 0,001	0,019	NS	NS	NS	0,008	NS	< 0,001	< 0,001

Hto: hematocrito; Hb: hemoglobina; Epo: eritropoyetina; Glu: glucemia; Ur: uremia; Cr: creatininemia; CrCl₁: aclaramiento de creatinina₁; CrCl₂: aclaramiento de creatinina₂.

nes, viejos y muy viejos, respectivamente, valores que no alcanzaron significación estadística (tabla 4).

DISCUSIÓN

El hallazgo más importante del presente estudio es la identificación de una incompetencia de la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle para reabsorber Na en muy viejos sanos. Otros hallazgos también novedosos en el grupo de ancianos y muy ancianos son una mayor eliminación urinaria de urea en comparación con la de controles jóvenes, sin modificaciones aparentes en el manejo del K.

En el primer protocolo demostramos que los muy ancianos compartían con los ancianos una disminución de la capacidad renal para ahorrar sodio cuando se les somete a una restricción modesta en la ingesta de sal durante un período de 1 mes, tiempo suficiente para poner en marcha todos los mecanismos encargados de mantener la capacidad de reserva funcional. Sin embargo, la disminución encontrada en los muy viejos no era diferente de la observada en los ancianos. Para evaluar qué parte de la nefrona ocasionaba esta disminución para retener Na, exploramos la respuesta tubular renal a una situación de sobrecarga aguda de agua y Na y el comportamiento de los distintos segmentos nefronales

encargados de su control. Para valorar la funcionalidad tubular se ha utilizado la técnica de Chaimowitz, que consiste en anular o minimizar la acción de la aldosterona en el túbulo contorneado distal mediante la expansión aguda de volumen conseguida con la administración de los líquidos por vía oral e intravenosa en los tiempos mencionados en el apartado Métodos, y en anular o minimizar la acción de la vasopresina (ADH) en el túbulo distal y colector al administrar agua y solución hiposalina, y utilizando para los cálculos de aclaramiento la muestra de orina con menor osmolaridad siempre < 100 mOsm, situación en la que prácticamente la acción de la ADH queda abolida^{9,10,17}. Por tanto, hemos conseguido «anular funcionalmente» la nefrona distal (túbulo contorneado distal, segmento conector y túbulo colector) y fisiológicamente podemos aceptar que el Na y el agua eliminados por la orina en estas circunstancias son el resultado del manejo que de ambos haga la nefrona proximal. En estas condiciones, podemos dividir funcionalmente la nefrona proximal en 2 segmentos. Uno que va desde inmediatamente después del glomérulo hasta el final del asa de Henle descendente, conocido como «segmento proximal», y otro en la parte ascendente estrecha y ascendente gruesa de la rama ascendente de Henle o «segmento distal» de la nefrona proximal. Este trabajo demuestra que es la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle la que disminuye su capacidad para re-

absorber Na en muy viejos. Anteriormente ya habíamos descrito este fenómeno para los viejos^{2,10}. Una posible explicación para este hecho es una alteración en la expresión o en la funcionalidad de la proteína NKCC2 o co-transportador Na-K-2Cl, codificado por el gen *SCL12A1* situado en 5q15-21¹⁸. Recientemente se ha descrito que esta proteína es activada por la ADH mediante fosforilación en residuos de treonina. Es posible que esta activación esté disminuida en los viejos, hipótesis que estamos estudiando en la actualidad.

Los ancianos tienen al mismo tiempo una disminución de la capacidad máxima de concentrar la orina y en la de diluirla al máximo. La de diluir la explicamos, como comunicamos por primera vez en ancianos¹⁰, por la reducción de la capacidad de reabsorción del cloruro, sodio y potasio por la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle o segmento dilutor y, por tanto, por la disminución de la capacidad para generar un fluido tubular muy hipotónico. La de concentrar, si bien está condicionada por lo anterior (un elevado porcentaje de la osmolaridad intersticial lo proporciona el Na que sale de la rama gruesa del asa de Henle), también depende de la concentración de urea en el intersticio, desde el momento que ésta aporta el resto de la tonicidad medular. Precisamente en este estudio hemos observado una pérdida urinaria de urea, calculada como excreción fraccional de urea, en ancianos y muy ancianos superior a la de adultos sanos. La excreción fraccional de urea (EFU) en los muy ancianos sanos en estado basal (EFU del 60%) es similar a la de los ancianos y mayor a la alcanzada por los adultos-jóvenes en igual situación clínica¹⁹⁻²¹. Este aumento de la eliminación urinaria de urea podría explicarse por 3 mecanismos: un incremento de la filtración glomerular, cosa que no ocurre en los ancianos, una disminución de la resorción proximal de urea, poco probable ya que la reabsorción tubular proximal no se modifica en los ancianos, como acabamos de discutir, o una disminución en la permeabilidad a la urea en el túbulo colector. Esta tercera posibilidad es la más probable, ya que este segmento nefronal es el que más se modifica con la edad y podría haber defectos de inserción del transportador UT1 en la membrana apical de las células del tubulo colector en respuesta a la ADH. Una consecuencia clínica derivada de este hallazgo experimental es que el incremento de la excreción fraccional de urea puede hacer, junto con la posible disminución del catabolismo proteínico, que no aumente la uremia en ancianos y muy ancianos sanos a pesar del deterioro de filtración glomerular que acompaña a la edad.

En situación basal y de normofunción renal, los muy ancianos poseen un manejo tubular distal del potasio que no difiere del de los adultos, expresado por una excreción fraccional de potasio (EFK del 10%) y de gradiente transtubular de potasio (GTTK de 4) en valores similares a los del adulto-joven^{15,16}. Sin embargo, el hecho de que ni el GTTK ni la EFK se eleven pese al descenso del filtrado glomerular sería una indicación indirecta de

un problema en el manejo distal del potasio, ya sea un defecto en la secreción distal de potasio y/o un aumento en su reabsorción. Una posible explicación sería el diferente comportamiento de las ATP-asas de los túbulos distales. Así, mientras la actividad Na-K ATP-asa disminuye un 27%, la actividad H-K ATP-asa aumenta su actividad en situaciones de hipopotasemia²¹. Esto, junto con los valores bajos de aldosterona, puede contribuir al mantenimiento del potasio plasmático².

La consecuencia clínica respecto al manejo de Na es que la recomendación indiscriminada en ancianos y muy ancianos de dietas hiposódicas y/o uso de diuréticos en ausencia de una indicación médica adecuada (edemas, insuficiencia cardíaca) y sin un control periódico de los electrolitos puede conllevar la aparición de hiponatremia y, muchas veces, la depleción de volumen, con insuficiencia renal aguda. La consecuencia clínica más grave del manejo del potasio es la frecuente aparición de hipertotasemias en ancianos, sobre todo si se asocian inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y/o diuréticos antialdosterona para el tratamiento de la fibrosis miocárdica.

El incremento de la eliminación urinaria de urea observada en los viejos y muy viejos quizás sea una causa parcial de la poliuria y nicturia no infrecuente en ancianos y de que la urea plasmática no se eleve en los muy viejos pese al descenso de filtrado glomerular que acompaña al proceso de envejecimiento fisiológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suzman R, Manton K, Willis D. Introducing the oldest old. En: Suzman R, Willis D, Manton K, editors. *The oldest old*. Oxford: Oxford University Press, 1992; p. 3-14.
2. Macías Núñez JF, Cameron S. The ageing kidney. En: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz, Winearls C, editors. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 3rd ed [en prensa]. Oxford, New York, Tokio: 2004.
3. Hernando Avendaño L, López Novoa J. Glomerular filtration and renal blood flow in the aged. En: Macías Núñez JF, Cameron SJ, editors. *Renal function and disease in the elderly*. London: Butterworths, 1987; p. 27-48.
4. Alarcón Alarcón T. Valoración funcional. En: Salgado A, Guillén F, Ruipérez I, editores. *Manual de Geriatría*. Barcelona: Masson, 2001; p. 237-46.
5. Lázaro del Nogal M. El anciano con pérdida de equilibrio y caídas. En: Macías Núñez JF, Guillén Llera F, Ribera Casado JM, editores. *Geriatría desde el principio*. Barcelona: Glosa, 2001; p. 167.
6. Gil Gregorio P. El paciente con alteraciones psíquicas. En: Macías Núñez JF, Guillén Llera F, Ribera Casado JM, editores. *Geriatría desde el principio*. Barcelona: Glosa, 2001; p. 183.
7. Solano Jaurrieta J. Valoración mental. En: Salgado A, Guillén F, Ruipérez I, editores. *Manual de Geriatría*. Barcelona: Masson, 2001; p. 247-56.
8. Chaimovitz C, Levi J, Better O, Oslander L, Benderli A. Studies on the site

- of renal salt loss in a patient with Bartter's syndrome. *Pediatr Res* 1973;7:89.
9. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García Fuentes M. Distal renal tubular acidosis in infancy: a bicarbonate wasting state. *J Pediatrics* 1975;52:9-32.
 10. Macías Núñez JF, García Iglesias C, Bondia Román A, Rodríguez Combes JL, Corbacho Becerra L, Tabernero Romo JM, et al. Renal handling of sodium in old people: a functional study. *Age Ageing* 1978;7:178-81.
 11. Spivak JL. Erythropoietin biology. En: Valderrabano F, editor. Recombinant human erythropoietin. Barcelona: Biblio sm, 1998; p. 39-66.
 12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
 13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
 14. Musso CG, Macías Núñez JF, Musso CA, et al. Fractional excretion of sodium in old people on a low sodium diet. *FASEB* 2000;14:A659.
 15. Tannen R. Potassium disorders. En: Kokko J, Tannen R, editors. Fluids and electrolytes. Philadelphia: WB Saunders, 1996; p. 163-7.
 16. Halperin M, Goldstein M. Hyperkalemia. En: Halperin M, Goldstein M, editors. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1999; p. 390-9.
 17. Lassiter W, Mylle M, Gottschalk CW. Net transtubular movement of water and urea in saline diuresis. *Am J Physiol* 1964;206:669.
 18. Giménez I, Forbush B. Short-term stimulation of the renal Na-K-Cl co-transporter (NKCC2) by vasopressin involves phosphorylation and membrane translocation of the protein. *J Biol Chem* 2003;278:26946-51.
 19. Jamison RL, Hall DA. The renal excretion of urea. En: Massry SG, Glashock RJ, editores. Textbook of Nephrology. Baltimore, Hong-Kong, London, Sydney: ed. Williams and Wilkins, 1983; p. 1.51-1.52.
 20. Bankir L. Urea and the kidney. En: Brenner B, editor. The kidney. Philadelphia: WB Saunders, 1996; p. 581-2.
 21. Eiang-Ong S, Sabatini G. Effects of aging and potassium depletion on renal collecting tubule K⁺-controlling ATPases. *Nephrology* 2002;7:87-91.

ANEXO

Fórmulas

Protocolo 1

— Excreción fraccional de sodio:

Na-urinario/Na-plasmático 100

creatininuria/creatininemia

— Excreción fraccional de urea:

urea urinaria/uremia 100

creatininuria/creatininemia

— Excreción fraccional de potasio:

potasuria/potasemia 100

creatininuria/creatininemia

— Gradiente transtubular de potasio:

potasuria/potasemia 100

osmol urin/osmol plasm

Protocolo 2

— V%: creatininemia 100/creatininuria

— Aclaramiento osmolar (COsm): (osmolaridad urinaria/osmolaridad plasmática) V%

— Aclaramiento de agua libre (CH₂O): V% - COsm

— Aclaramiento de sodio (CNa): sodio urinario/sodio plasmático V%

— Aclaramiento «segmento proximal de sodio»: CNa + CH₂O

— Aclaramiento «segmento distal de sodio»: CH₂O 100/CNa + CH₂O