

Disminución de la función renal con la edad en Chile: Diferencias de género y efecto de comorbilidades

Sebastián Cabrera^{1,2,a*}, Magdalena Walbaum^{3,a}, Leticia Elgueta¹, Erico Segovia¹, Lorena Flores², Alejandra Hernández^{4,b}, Melanie Paccot⁵, Miriam Alvo¹.

Decline in Renal Function with Age in Chile: Gender Differences and the Impact of Comorbidities

RESUMEN

La velocidad de filtración glomerular estimada (VFGe) mediante creatinina sérica es ampliamente utilizada para evaluar la función renal. Su disminución con la edad y en presencia de enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión y obesidad es bien conocido, sin embargo, no existen datos representativos en la población chilena. **Objetivo:** Estimar la disminución de VFGe con la edad según género y presencia de enfermedades crónicas en población adulta chilena. **Métodos:** Estudio transversal en 5.638 participantes ≥ 18 años de la Encuesta Nacional de Salud 2009 y 2017. Se estimó VFGe mediante CKD-EPI a partir de creatinina sérica. Se comparó la disminución de VFGe por género y presencia de enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, dislipidemia y/u obesidad). **Resultados:** La VFGe disminuyó con la edad en ambos géneros, con mayor pendiente en mujeres (-0,88 vs -0,78 mL/min/1,73 m²/año, $p < 0,01$). La VFGe disminuyó temprana y homogéneamente a partir de los 18 años. En presencia de enfermedades crónicas la pendiente fue significativamente mayor (-0,94 vs -0,83 mL/min/1,73 m²/año, $p < 0,001$). Las mujeres con enfermedades crónicas tuvieron la mayor disminución (-1,00 mL/min/1,73 m²/año). **Conclusión:** La VFGe disminuyó progresivamente con la edad en población chilena, observándose una disminución temprana a partir de los 18 años, acentuándose en mujeres y presencia de enfermedades crónicas. Nuestros hallazgos entregan información poblacional relevante para la interpretación de la VFGe en distintos grupos etarios y de riesgo.

Palabras clave: Envejecimiento; Enfermedades crónicas; Factores de riesgo; Velocidad de filtración glomerular.

¹Sección de Nefrología, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Nefrología, Clínica Dávila, Santiago, Chile.

³Care Policy and Evaluation Centre, London School of Economics and Political Science, London UK.

⁴Centro de Nutrición Cardiorenal, Providencia, Santiago, Chile.

⁵Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Enfermedades No Transmisibles.

^aPhD

^bNutricionista Renal.

*Correspondencia: Sebastián Cabrera / secabrera@uchile.cl

Hospital Clínico Universidad de Chile. Dr. Carlos Lorca Tobar 999 Independencia. Santiago, Chile.

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Recibido: 23 de noviembre de 2023.

Aceptado: 15 de julio de 2024.

ABSTRACT

The estimated glomerular filtration rate (eGFR) using serum creatinine is widely utilized for assessing renal function. Its decrease with age and in the presence of chronic diseases such as diabetes, hypertension, and obesity is well-known. However, there are no representative data for the Chilean population. **Aim:** To estimate the decline in eGFR with age according to gender and the presence of chronic diseases in the adult Chilean population. **Methods:** This cross-sectional study involved 5,638 participants aged ≥ 18 years from the National Health Survey 2009 and 2017. The eGFR was estimated using the CKD-EPI formula based on serum creatinine. The decline in eGFR was compared by gender and the presence of chronic diseases (diabetes, hypertension, dyslipidemia, and/or obesity). **Results:** eGFR declined with age in both genders, with a steeper decrease in women (-0.88 vs. -0.78 mL/min/1.73 m²/year, $p < 0.01$). The decline in eGFR started early and uniformly from the age of 18. In the presence of chronic diseases, the slope was significantly steeper (-0.94 vs. -0.83 mL/min/1.73 m²/year, $p < 0.001$), with women with chronic diseases experiencing the greatest decline (-1.00 mL/min/1.73 m²/year). **Conclusion:** eGFR progressively decreased with age in the Chilean population, showing an early decline starting from 18 years, more pronounced in women, and in the presence of chronic diseases. Our findings provide relevant population-based information for interpreting eGFR across different age groups and risk categories.

Keywords: Aging; Chronic Disease; Gender Differences; Glomerular Filtration Rate; Risk Factors.

La enfermedad renal crónica (ERC) está en aumento tanto en Chile como en el resto del mundo, y tiene una fuerte correlación con una alta morbimortalidad cardiovascular¹. Uno de los principales indicadores para evaluar la ERC es la velocidad de filtración glomerular (VFG). Dada la complejidad de medir la VFG directamente, la estimación de la VFG (VFGe) a través de ecuaciones basadas en la creatinina sérica se ha convertido en el método preferido².

Es bien sabido que la VFG disminuye naturalmente con la edad, comenzando generalmente entre los 30 y 40 años y acelerándose después de los 60³. Esta disminución se ve exacerbada por factores de riesgo como la hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia y obesidad⁴. Además, diversos estudios indican que las mujeres experimentan un

deterioro más rápido de la VFGe en comparación con los hombres^{5,6}.

Dilucidar que es una disminución "normal" de la VFGe es esencial para distinguir entre el envejecimiento normal y la progresión de la ERC. Entender la tasa natural de declive de la VFGe con la edad ayuda a diferenciar entre riñones que están envejeciendo de manera normal y aquellos que están experimentando una enfermedad crónica. Esta distinción es crucial para el diagnóstico preciso y el tratamiento de la ERC. Sin embargo, a pesar de la importancia de este tema, es notable la escasez de estudios específicos que aborden la disminución de la VFGe en la población chilena. Esta laguna en la literatura científica local limita nuestra capacidad para desarrollar estrategias de intervención y políticas de salud pública adapta-

das a las particularidades de nuestra población. Además, la falta de datos nacionales dificulta la comparación con estudios internacionales y la extrapolación de sus resultados podría no ser completamente aplicable en el contexto chileno.

Por lo tanto, es imperativo llevar a cabo investigaciones que se centren en evaluar la tasa de disminución de la VFGe en Chile, considerando variables como la edad, los factores de riesgo y las diferencias de género. El objetivo concreto de este estudio es proporcionar datos empíricos sobre la disminución de la velocidad de VFGe en la población adulta chilena. Estos hallazgos tienen el potencial de mejorar el diagnóstico, tratamiento y manejo de la enfermedad renal crónica (ERC) en el país. Además, los resultados podrían ser útiles para informar la selección de donantes de riñón y para orientar decisiones en la formulación de políticas de salud pública en Chile.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) de los años 2009 y 2017. La ENS es una encuesta transversal, representativa a nivel nacional realizada por el Ministerio de Salud de Chile. La ENS 2009 incluyó a 5.293 participantes y la ENS 2017 a 5.669 participantes. Los participantes se seleccionaron mediante muestreo probabilístico estratificado multietápico, lo que la hace representativa de la población chilena. Ambas encuestas siguieron una metodología estandarizada de mediciones antropométricas, toma de muestra sanguínea y medición de presión arterial, además de un cuestionario estandarizado de auto reporte de enfermedades diagnosticadas, entre otros⁷.

Para este estudio se analizaron datos de todos los participantes mayores de 18 años que contaban con medición de creatinina sérica, parámetros antropométricos y de presión arterial, además de información sobre enfermedades crónicas desde la encuesta de auto reporte. Se excluyeron aquellos con datos incompletos en estas variables, totalizando 5.638 participantes (2.790 de ENS 2009 y 2.848 de ENS 2017).

Las ENS de los años 2009 y 2017 recibieron la aprobación del comité de ética en Investigación

de la Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Variables

Se registró edad, género, educación (años de escolaridad), peso, talla y presión arterial siguiendo la metodología estandarizada descrita en los protocolos de la ENS. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como peso en kg/talla en m².

La presencia de enfermedades crónicas se determinó según:

- Diabetes: auto reporte de diagnóstico médico de diabetes o glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL.
- Hipertensión arterial: auto reporte de diagnóstico médico de hipertensión o presión arterial $\geq 140/90$ mmHg.
- Dislipidemia: auto reporte de diagnóstico médico de dislipidemia o colesterol HDL < 40 mg/dL (hombres) o < 45 mg/dL (mujeres) y/o colesterol LDL ≥ 160 mg/dL y/o triglicéridos ≥ 150 mg/dL.
- Obesidad: IMC ≥ 30 kg/m².

La VFGe se estimó a partir de creatinina sérica utilizando la ecuación CKD-EPI. La creatinina fue medida por método de Jaffe en equipo Roche/Hitachi y estandarizada a trazabilidad Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentaje del total y las variables continuas como promedio \pm desviación estándar (DE). Para análisis se usó el software SPSS 21.0 IBM. El nivel de significación estadística fue $p < 0,05$.

Resultados

Se analizaron datos de 5.638 participantes de los cuales el 59,6% fueron mujeres, con edad promedio $49,1 \pm 18,2$ años. Un 79,7% presentaba al menos una enfermedad crónica (hipertensión, diabetes, dislipidemia u obesidad). Las características generales se muestran en tabla 1.

VFGe en población total y según presencia de enfermedad crónica

En la población total el promedio de VFGe

Tabla 1. Características de la población.

Variable	Sin Patología n= 1146	Con Patologías n= 4492	Total n= 5638
Edad±DE (años) (Promedio±DE)*	38,8±15,6	51,8±17,8	49,1±18,2
Género (mujeres) %**	41,2	37,5	38,4
VFGe ±DE (ml/min/1,73m ²)*	108,1±16,7	96,8±21,0	99,1±20,7
Diabetes (%)	-	18,4	14,7
Hipertensión (%)	-	44,6	35,5
Obesidad (%)	-	43,3	34,5
IMC ±DE (kg/m ²) (Promedio±DE)**	24,6±2,8	29,6±5,3	28,6±5,3
Dislipidemia (%)	-	77,0	61,4
Nivel Educativo***			
<8 años (%)	11,2	28,3	25,0
8 a 12 años (%)	55,1	52,7	53,5
>12 años (%)	33,3	18,4	21,5

*t-test <0,001 sin patología v/s con patologías** Chi²<0,001 sin patología v/s con patologías

*** Chi²= 0,008 sin patología v/s con patologías.

fue 99,1±20,7 mL/min/1,73 m², observándose valores significativamente mayores en el grupo sin patologías crónicas versus con patologías (108,1±16,7 versus 96,8±21,0 mL/min/1,73m² respectivamente, p<0,001). La VFGe disminuyó en relación con la edad en ambos grupos, pero de forma más pronunciada en presencia de alguna patología crónica (-0,83±0,02 versus -0,94±0,01 mL/min/1,73 m²/año. p<0,01) (Figura 1).

Efecto del género en condiciones en la pendiente de VFGe

En la tabla 2 se muestran las pendientes de disminución de VFGe con la edad en relación con el género. En ausencia de enfermedad crónica la pendiente de disminución de la VFGe fue significativamente mayor en mujeres versus hombres (-0,88 versus -0,78 mL/min/1,73 m²/año, p<0,01). Esta diferencia por género se acentuó al considerar solo a quienes presentaban alguna enfermedad crónica, con una pendiente de -1,00 mL/min/1,73

m²/año en mujeres versus -0,85 mL/min/1,73 m²/año en hombres (p<0,01).

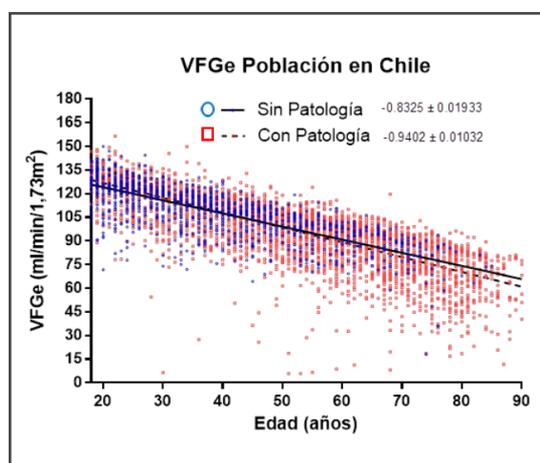


Figura 1: Disminución de la Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) con la edad en la población chilena, diferenciado por presencia de patologías.

Tabla 2. Pendientes de disminución de VFGe con la edad.

	Hombres	Mujeres
Pendiente de VFGe, Sin patología (ml/min/1,73 m ² por año)* (Promedio ± DE)	-0,78 ± 0,03	-0,88 ± 0,03
Pendiente de VFGe, Con Patología (ml/min/1,73 m ² por año)* (Promedio ± DE)	-0,85 ± 0,02	-1,00 ± 0,02

*p <0,01 Hombres v/s Mujeres.

Discusión

En este estudio describimos la disminución de la VFGe estimada a partir de creatinina sérica en relación con la edad, estratificada por género y presencia de enfermedades crónicas prevalentes, en una muestra representativa de la población adulta chilena. Nuestros resultados confirman la reducción progresiva de la función renal asociada al envejecimiento fisiológico, acentuada en mujeres y ante la presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad, esta observación es concordante con otros estudios^{3,4,5,8,9}.

La disminución de la VFG asociada al envejecimiento es un fenómeno ampliamente documentado en la literatura científica³. Aunque los mecanismos subyacentes aún no se comprenden completamente, se han sugerido diversas vías que contribuyen a este declive fisiológico de la función renal, tales como esclerosis glomerular, alteraciones hemodinámicas, fibrosis tubulointersticial, disfunción mitocondrial, senescencia celular e inflamación crónica de bajo grado, entre otros factores³.

En nuestro estudio observamos una disminución constante, aunque leve, en la tasa de filtración glomerular estimada (VFGe) desde los 18 años. Este patrón difiere del declive "clásico" en la VFGe, normalmente estable hasta los 30-40 años y luego con una disminución más marcada después de los 60 años. Esta tendencia fue consistente en individuos sanos y aquellos con patologías con-

comitantes, hallazgo que concuerda con estudios previos en VFGe⁶ y VFG medido⁹. Sin embargo, es importante destacar que, aunque no observamos este patrón "clásico" de variación de la VFG con la edad, los cambios de pendiente de este el patrón son pequeños y sin relevancia clínica, de hecho, un metaanálisis reciente sugiere que solo cambios en la VFGe superiores a 0,75 ml/min/1,73 m² anualmente son clínicamente significativos¹⁰. Por lo tanto, las fluctuaciones menores en la VFGe entre los distintos grupos podrían no traducirse en diferencias clínicas importantes, sugiriendo que las técnicas de medición actuales pueden no ser suficientemente sensibles para discernir variaciones clínicamente relevantes en diferentes grupos etarios.

En relación con el efecto del género, nuestros datos confirman una disminución más acentuada de la VFGe en mujeres, independientemente de la existencia de morbilidades crónicas. Este hallazgo está en sintonía con investigaciones anteriores que atribuyen una aceleración en la pérdida de función renal en mujeres. Las diferencias observadas no quedan del todo claras, pero estudios en animales han demostrado que las hormonas sexuales generan dimorfismo en la expresión de transportadores renales, resultando en diferencias entre géneros en el transporte de solutos y en la nefrotoxicidad. En humanos se han descrito pocas diferencias, pero podrían explicar la variabilidad en función renal observada en nuestro trabajo^{11,12}.

Por otro lado, la presencia de enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, obesidad y dislipidemia exacerbó la tasa de disminución de la VFGe. Se ha sugerido que este deterioro acelerado podría estar relacionado con el estrés metabólico adicional y cambios fisiológicos inherentes a estas condiciones patológicas^{13,14}. Estos factores podrían contribuir a una disminución más precipitada de la función renal en individuos con enfermedades crónicas, en comparación con aquellos que no las padecen. Esto va en concordancia con diversos estudios que sugieren una fuerte asociación entre la presencia de comorbilidades y presencia de ERC³.

Dentro de las fortalezas del estudio está el tamaño muestral considerable, el muestreo probabilístico que asegura representatividad poblacional y la estandarización rigurosa en la medición de parámetros bioquímicos y antropométricos. En cuanto a las limitaciones, es relevante señalar que, aunque nuestro estudio es de diseño transversal y extrae datos que simulan una evolución longitudinal de la VFGe, no podemos asegurar una representación exacta del declive renal a lo largo del tiempo en cada individuo. Sin embargo, el tamaño muestral considerable y la representatividad poblacional del estudio fortalecen la validez de nuestros hallazgos y aportan información valiosa. Otra debilidad del estudio es la estimación de la VFGe en lugar de una medición directa del clearance de un marcador exógeno. No obstante, empleamos la fórmula CKD-EPI, que ha demostrado un desempeño adecuado en estudios anteriores¹⁵. Es relevante destacar que en Chile aún no existe una fórmula de estimación de la VFGe adaptada a la población nacional, y serían necesarios estudios adicionales para desarrollarla. A pesar de estas limitaciones, nuestro trabajo aporta información valiosa sobre la dinámica de la función renal en la población chilena.

En conclusión, este estudio entrega, por primera vez, información detallada sobre la disminución fisiológica de la tasa de filtración glomerular estimada en población chilena adulta. La presencia de enfermedades crónicas comunes, especialmente en mujeres, acelera significativamente la

pendiente de deterioro. Los resultados podrían contribuir a una interpretación más adecuada de la VFGe en la práctica clínica, considerando las variaciones según edad, género y condiciones comórbidas prevalentes. Se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos y dilucidar los mecanismos involucrados.

Referencias

1. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, 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(3): 247-259.
2. Levey AS, Eckfeldt JH. Estimating Glomerular Filtration Rate Using Serum Creatinine. *Clin Chem.* 2017; 63(6): 1161-1162.
3. Glasscock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2009; 120: 419-428.
4. Cohen E, Nardi Y, Krause I, Goldberg E, Milo G, Garty M, et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol.* 2014; 27(6): 635-641.
5. Melsom T, Norvik JV, Enoksen IT, Stefansson V, Mathisen UD, Fuskevåg OM, et al. Sex Differences in Age-Related Loss of Kidney Function. *J Am Soc Nephrol.* 2022; 33(10): 1891-1902.
6. Xu R, Zhang LX, Zhang PH, Wang F, Zuo L, Wang HY. Gender differences in age-related decline in glomerular filtration rates in healthy people and chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2010; 11: 20.
7. Latorre SG, Alvarez OJ, Ivanovic-Zuvic SD, Valdivia CG, Margozzini MP, Chianale BJ, et al. Cobertura de la estrategia preventiva de cáncer gástrico en Chile: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. *Rev Med Chil.* 2015; 143(9): 1198-1205.
8. Hobeika L, Hunt KJ, Neely BA, Arthur JM. Comparison of the Rate of Renal Function Decline in NonProteinuric Patients with and Without Diabetes. *Am J Med Sci.* 2015; 350(6): 447-452.
9. Peters AM, Perry L, Hooker CA, Howard B, Neilly MD, Seshadri N, et al. Extracellular fluid volume and glomerular filtration rate in 1878 healthy potential renal transplant donors: Effects of age, gender, obesity and scaling. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(4): 1429-1437.
10. Inker LA, Collier W, Greene T, Miao S, Chaudhari J, Appel GB, et al. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med.* 2023; 29(7): 1867-1876.
11. Layton AT, Sullivan JC. Recent advances in sex differences in kidney function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019; 316(2): F328-F331.
12. Sabolic I, Asif AR, Budach WE, Wanke C, Bahn A, Burckhardt C. Gender differences in kidney function. *Pflugers Arch.* 2007; 455(3): 397-429.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLE

Disminución de la función renal con la edad en Chile: Diferencias de género y efecto de comorbilidades - S. Cabrera, et al.

13. Narkiewicz K. Obesity and hypertension--the issue is more complex than we thought. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(2): 264-267.
14. Martin WP, White J, Lopez-Hernandez FJ, Docherty NG, le Roux CW. Metabolic Surgery to Treat Obesity in Diabetic Kidney Disease, Chronic Kidney Disease, and End-Stage Kidney Disease; What Are the Unanswered Questions? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 289.
15. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: A systematic review. *JAMA.* 2015; 313(8): 837-846.