

# *Cambios en el tracto urinario superior ligados al envejecimiento*

Juan F. MACÍAS NÚÑEZ  
Servicio de Nefrología  
Hospital Clínico. Universidad de Salamanca

## INTRODUCCION

Entre las aseveraciones que oímos con frecuencia se encuentra la de que el riñón senescente es similar al del adulto con un «pequeño grado de insuficiencia». Nada más lejos de la realidad. Si bien es cierto que funcionalmente el envejecimiento conlleva mengua del rendimiento funcional que puede desembocar en situaciones clínicas graves cuando somentemos al riñón del viejo a situaciones de sobrecarga ó restricción, no es menos cierto que el envejecimiento renal no es un proceso patológico sino evolutivo (Macías, 1992). Como, por otra parte, el conocimiento de lo que sea el envejecimiento renal puede **prevenir y/o comenzar a tratar precozmente**, situaciones tan comprometidas y frecuentes en cirugía urológica de alto riesgo como la insuficiencia renal aguda, el propósito de este capítulo será analizar los cambios morfológicos y funcionales que conlleva el proceso fisiológico del envejecer renal y las recomendaciones profiláctico-terapéuticas para evitar la aparición de éstos cuadros de evolución tomentosa.

## CAMBIOS ANATOMICOS

### **Macroscópicos**

Los riñones de los ancianos son **normales en apariencia**, de superficie lisa o finamente granulada en más de la mitad de los casos, aunque el 14%

de ellos presentan cicatrices corticales (Griffiths, 1976). El peso en el momento del nacimiento es de unos 50 gr. y va aumentando progresivamente hasta pesar más de 400 gr. durante la tercera y cuarta décadas, para luego descender a menos de 300 gr. en la novena. La pérdida de masa afecta principalmente al córtex, conservándose relativamente bien la médula (Tauchi, 1971). El tamaño se ve afectado también por el proceso de envejecimiento. Varían las dimensiones según se trate de estudios hechos por necropsia o mediante urografías o TAC. Entre la quinta y octava décadas, la longitud renal decrece en 2 cm. si se trata de estudios urográficos, representando una pérdida de volumen del 40%, que es el doble de lo establecido mediante estudios necrópsicos, muy similares a los obtenidos por TAC. Esta pérdida no es uniforme, afectando un poco más a la corteza que a la médula, aunque se observa un aumento del tejido intersiticial con fibrosis, atrofia de las pirámides y aumento del contenido graso a nivel del seno renal, que experimenta un aumento discreto con la edad, aunque puede llegar a alcanzar el 17% del peso renal esporádicamente (Keresztury, 1962). Otro hallazgo interesante es la aparición de *quistes*, muy raros antes de los 5 años, aumentando en frecuencia y tamaño en etapas posteriores de la vida (Baert, 1977; Darmady, 1973).

La primera conclusión práctica es que el cirujano debe distinguir claramente ésta apariencia de la de los riñones pielonefríticos cuyas cicatrices afectan a la corteza y médula asentando en cualquier zona del riñón en vez de en las polares que es la preferida en el riñón senescente sano.

### **Microscópicos**

Al disminuir la masa cortical renal, los glomérulos se apiñan, aunque el número total decrece con la edad en un 25% (Elias, 1871). El glomérulo fetal es esférico y a medida que va madurando se desarrollan unas indentaciones lobulares que le permiten incrementar la superficie disponible para la filtración. Con el envejecimiento estas lobulaciones tienden a disminuir y la longitud del perímetro del ovillo glomerular disminuye progresivamente, con el consiguiente efecto sobre la superficie efectiva de filtración (Goyal, 1982; McLahlan, 1978). Los glomérulos aparecen parcial e incluso totalmente hialinizado, sustento morfológico del decrecimiento en la tasa de filtración glomerular que acompaña al envejecimiento. Otra característica del envejecimiento fisiológico renal es la formación de anastomosis entre un número reducido de asas capilares glomerulares (Darmady, 1973; McManus, 1960; Ljungqvist, 1962; Takazakura, 1972). En ocasiones se ve dilatación de la arteriola aferente en la proximidad del hilio y condensación de la membrana basal glomerular de forma focal por acúmulo de material hialino, que se extiende desde la arteriola aferente hacia el ovillo, conduciendo a esclerosis glomerular por oclusión o por colapso

del ovillo capilar glomerular. La afectación no es uniforme y la degeneración de los glomérulos corticales se acompaña de atrofia de arteriolas aferente y eferente con esclerosis global. En el área yuxtamedular el patrón es diferente y la esclerosis glomerular se acompaña de la formación de un canal directo entre arteriola aferente y eferente, lo que se conoce como arteriolas aglomerulares cuya aparición es rara en personas jóvenes (Takahakura, 1972). Precisamente ésta es la explicación de porqué el flujo sanguíneo se desvía hacia la médula a medida que va disminuyendo el cortical.

Como consecuencia de los cambios vasculares, el número de glomérulos escleróticos va aumentando con la edad, sobre todo en los varones, y a los 40 años suponen menos del 5% del total, mientras que a los 80 años pueden representar el 40% (Kaplan, 1975; Kappel, 1980). La esclerosis glomerular con el envejecimiento es común en muchas especies animales existiendo una serie de intervenciones entre las que destaca la dieta que puede aminorarla ó acelerarla (Anderson, 1987). Entre los que la aceleran destacamos las siguientes: Dieta hiperproteica, exceso de sal, tratamiento con andrógenos, nefrectomía total ó parcial, e irradiación renal. Entre los que la enlentecen se encuentran: Restricción dietética, dietas hipoproteicas, restricción de sal, castración, adrenalectomía e hipofisectomía. Tanto en humanos como en animales (O'Connor, 1976) se sabe que la ingesta masiva de carne da lugar a un aumento de FG (Bosch, 1983) y del FPR (Avasthi, 1985), con aumento de la excreción de agua y electrolitos. Nuestra dieta, en general, proporciona un aporte excesivo de proteínas, favorecedora del deterioro renal con el envejecimiento (Brenner, 1982). más patente aún si se asocian procesos relativamente frecuente en ancianos como arteriosclerosis, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, ó diabetes mellitus (Samiy, 1983). Se ha demostrado en animales de experimentación jóvenes que la nefrectomía subtotal da lugar a una hipertrofia del tejido restante, con aumento de la perfusión y de la filtración, con el consiguiente aumento del FG de las nefronas residuales. La hiperfiltración produce cambios estructurales semejantes a los descritos en el riñón del anciano abocando a incremento del número de glomérulos esclerosados y proteinuria (Hostetter, 1981; Meyer, 1983). Si la nefrectomía se realiza en animales viejos y a los cuales se les proporciona además una sobrecarga proteica, las lesiones progresan aún más rápidamente, mientras que se retarda la evolución si se les mantiene con una dieta hipoproteica (El-Nahas, 1983; Hostetter, 1981; Madden, 1983; Meyer, 1983; Polzin, 1984).

Ello debe prevenir al clínico para vigilar la función renal en aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento con andrógenos como por ejemplo los tumores prostáticos ó en aquellos en los que por causa de cirugía agresiva sea necesario mantenerles durante largos periodo con nutrición parenteral en las que el contenido en aminoácidos sea elevado, por necesidades de balance entre nutrientes ó en aquellos otros sometidos a nefrectomía parcial ó total en los que deben desaconsajarse dieta que con-

tengan más de 60 grs de proteínas/día, debiendo vigilarse la presencia de albuminuria como signo incipiente de hiperfiltración y en éste caso, reducir la ingesta proteica a 40 grs/día.

Los túbulos renales también evolucionan con los años. Los túbulos proximales modifican su longitud y volumen tanto en valor absoluto como en relación (R) a la superficie glomerular a lo largo del ciclo vital. Las células sufren degeneración grasa. Durante el primer año de vida hay un rápido crecimiento del túbulo proximal, cayendo R desde 29,4 a 7,78. Después del primer año, el crecimiento tubular, aunque continuo, se hace a un ritmo más lento, así que a los 15 años la longitud del túbulo proximal es solamente doble que la de los niños en el primer año de vida. La R se hace constante, hay una meseta de máximo tamaño hasta la cuarta década de la vida, a partir de la cual se inicia una caída gradual (Darmady, 1973; Oliver, 1952 y 1961).

La nefrona distal está peor estudiada siendo característico la aparición con la edad de divertículos en los túbulos distales y colectores de dimensiones variables que comunican directamente con la luz (Baert, 1977; Darmady, 1973), extremadamente raros antes de los 4 años de vida. Quizá esto pueda, en parte, explicar la relación bacteriuria y pérdida de competencia tubular en los ancianos (Darmady, 1973).

Una dificultad aún no resuelta es diferenciar la involución vascular senil de la de patología vascular, particularmente la arteriosclerosis, de la vasculatura renal. Las modificaciones histopatológicas que aparecen con la edad han sido bastante bien tipificadas. Inicialmente se reduce el tamaño de las arterias arciformes y posteriormente el de las interlobulares y arterias de mayor calibre. En las arterias interlobulares se describe engrosamiento progresivo de la íntima y atrofia de la media, que incluso llega a desaparecer cuando el engrosamiento de la íntima es muy marcado. En los vasos previos a la arteriola aferente aparecen depósitos subendoteliales de fibras hialinas y colágenas. Debido a las definiciones de arteriosclerosis que se utilizan en la literatura, pueden llegar a confundirse los cambios morfológicos vasculares arterioscleróticos con aquellos que acompañan el envejecer renal; sin embargo, la reduplicación del tejido elástico y el engrosamiento de la íntima son cambios propios del envejecimiento vascular, precediendo al depósito de material hialino subendotelial en las arteriolas aferentes. En cuanto a las arteriolas eferentes, la esclerosis, en ausencia de diabetes, es signo de envejecimiento. Las prearteriolas se afectan con menos frecuencia que las arterias de pequeño calibre, pero con mayor frecuencia que las arteriolas. Prácticamente después de los 50 años no hay ninguna arteria pequeña que sea normal. Estas alteraciones vasculares no se producen uniformemente, sino que el tiempo de presentación de las lesiones y su localización difieren en las distintas razas; por ejemplo, en los japoneses aparecen antes en las arteriolas de pequeño y mediano calibre y evolucionan más rápidamente. Hay que tener en cuenta otras formas de

oclusión vascular, como son las debidas a cicatrización cortical superficial por microtrombos procedentes de placas ateromatosas (Moore, 1964) y la disminución de heparán sulfato, con lo cual disminuye la inhibición para la formación de microtrombos (Murata, 1978).

En el intestecio, la fibrosis y las zonas de atrofia tubular, son las que acompaña al proceso de envejecimiento renal (Keresztury, 1962).

## MODIFICACIONES FUNCIONALES

El envejecimineto se acompaña de disminución del filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal (Cohen, 1983, Hollenberg, 1974)). Al nacimiento, la *filtración glomerular (FG)* es baja y va aumentando progresivamente hasta alcanzar los niveles del adulto, aproximadamente a los 3 años de edad, manteniéndose alrededor de los 140 ml/min/1,73m<sup>2</sup> hasta los 30 años. A partir de este momento, la FG va descendiendo de forma lineal en unos 8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por década (Davies, 1950; Rowe, 1976). La caída del aclaramiento de creatinina (CCr) se acompaña de un descenso en la excreción *urinaria de creatinina como consecuencia de su menor producción al disminuir la masa muscular* (Rowe, 1976). La relación entre la creatinina sérica y el CCr cambia con la edad, lo que explica por qué la creatinina de 1 mg/dl puede corresponder a 120 ml/min en un individuo de 20 años y solamente a 60 ml/min en otro de 80. Esto es de importancia capital porque aunque veamos un anciano con creatinina sérica normal (igual a la de adultos jóvenes), la filtración glomerular está disminuida y por tanto hemos de tenerlo muy presenta a la hora de prescribir antibióticos tan utilizados en cirugía urológica como los aminoglicósidos ó la digoxina si se presenta una insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular rápida en el transcurso del post-operatorio en cirugía agresiva. Es preferible, para calcular el aclaramiento de creatinina, utilizar alguno de los nomogramas como por ejemplo el de Crockcroft (1976) quien estableció una fórmula que permite calcular de forma bastante aproximada el CCr a partir de la creatinina sérica:

$$CCr = (140 - \text{edad}) (\text{Peso en Kg})/72 \times \text{Cr sérica (mg/100 ml)}$$

En mujeres se calcula un 15% menos. Esta fórmula da un coeficiente de correlación entre el CCr estimado y el real de 0,083 y puede ser útil para el uso diario. El aclaramiento de inulina, que es el método habitualmente utilizado en investigación, es incómodo para el uso diario y se puede utilizar el aclaramiento de 51 Cr-EDTA (Macías, 1981), que tiene la ventaja de no precisar recogida de orina.

Con el envejecimiento se produce un aumento de permeabilidad de la membrana basal glomerular (MBG) debido a una alteración, disminución de la carga negativa y composición química de la misma, lo que motiva una

mayor permeabilidad a las macromoléculas cuya expresión más conmovida es la aparición de proteinuria (Cohen, 1983). La capacidad tubular máxima para reabsorber glucosa, Tm de glucosa disminuye en ancianos (Miller, 1952) aunque el umbral renal para la glucosa, es comparable al de los jóvenes (Macías, 1979). Ésto puede inducir a falso diagnóstico de diabetes si nos basamos exclusivamente en la presencia de glucosuria. Por ello es necesario hacer una glucemia y si con ésta normal existe glucosuria hemos de interpretarlo como una glucosuria renal y, por descartado, no administrar anti-diabéticos. El Tm de fosfato también disminuye en los ancianos, lo que puede ocasionar fosfatemia elevada (Frocht, 1984). Los viejos tienen dificultades para eliminar una sobrecarga ácida. No hay datos relativos al Tm de bicarbonato, pero en un estudio se ha demostrado que el umbral renal para el bicarbonato es similar en jóvenes y viejos. Los ancianos tienen disminuida la capacidad para eliminar NH<sub>3</sub>. Mientras los jóvenes eliminan un 35% aproximadamente en las 8 horas siguientes a una sobrecarga ácida de cloruro amónico, los viejos sólo son capaces de desembarazarse del 18% (Taberner, 1987). Una alteración realmente importante por su trascendencia en clínica es la incompetencia para retener sodio cuando se restringe su aporte. Desde el punto de vista quirúrgico es importante tenerlo en cuenta y previa a cualquier tipo de cirugía es imprescindible mantener un volumen efectivo circulante adecuado, para ello es aconsejable aportar dos litros de líquidos el día antes de la intervención. Si no fuera posible hacerlo por vía oral, sería necesario hacerlo por vía endovenosa infundiendo dos litros de solución salina isotónica (suero fisiológico). Hemos de utilizar éste tipo de solución y no otras desprovistas de Na tales como la glucosada ó levulosada precisamente por la incapacidad del riñón senescente para retener sodio. Si aportamos otro tipo de suero terapia que la salina isotónica sin control de electrolitos sanguíneos estamos induciendo la aparición de hiposodemia con todas las complicaciones que ello conlleva. En cirugía de alto riesgo debe ponerse un catéter de presión venosa central el día antes y llevar la paciente al quirófano con una PVC entre 8-10. durante el acto quirúrgico y en el post-operatorio debemos mantenerla en estas cifras. si se presentara oliguria con éstas cifras de PVC, administrar 40 mgs de furosemida i.v., si con ello no conseguimos una diuresis adecuada, administrar una nueva dosis de 80 mgs a los 30 m. y si con ello no consiguiéramos restablecer la diuresis, deberíamos consultar con nefrología para su posible seguimiento y/o tratamiento precoz de insuficiencia renal aguda (Cox, 1991). La capacidad de concentración urinaria se deteriora con la edad, habiendo sido descrita una respuesta tubular defectuosa tanto a la prueba de la sed como a la administración de pitresina exógena (Dontas, 1972; Macías, 1987). El potasio corporal total está disminuido, pero la eliminación renal de potasio no está aumentada, aunque la excreción de potasio por nefrona tiende a ser mayor que en los adultos jóvenes (Cox, 1981). Esto puede deberse, entre otros factores, a los bajos niveles circulantes de

aldosterona que se señalan en los viejos. Tanto la tasa de renina plasmática como la respuesta a estímulos, tales como la restricción de sal y la deambulación, se encuentran mermadas en los ancianos, en experiencia de la mayoría de los autores (Crane, 1976; Weidmann, 1975). La capacidad para hidroxilar el 25-hidroxicolecalciferol a 1,25-dihidroxicolecalciferol, metabolito activo de la vitamina D, disminuye con la edad, siendo conocidos los niveles inferiores de 25-hidroxicolecalciferol y de 1,25-dihidroxicolecalciferol en ancianos (Galinsky, 1982; Gallagher, 1982). Esto puede explicar las hipocalcemias discretas que a veces se observan en personas añosas.

Para concluir debemos pensar que el envejecimiento renal no es ningún proceso patológico, que el riñón del viejo tarda en adaptarse a restricciones de Na y en eliminar sobrecargas de líquidos, ácidos y de Na por lo que tanto los cuadros depletivos que pueden conducir a la instauración de una insuficiencia renal aguda como los de aporte excesivo que conllevan la presentación de cuadros de insuficiencia cardíaca ó de acidosis metabólica son frecuentes en los ancianos sometidos a cirugía de alto riesgo. Otra importantísima consecuencia clínica es que cuando tengamos que instaurar cualquier tipo de terapéutica farmacológica con medicamentos cuya eliminación sea preferentemente renal, habrá que disminuir la dosis o espaciar los intervalos posológicos para evitar intoxicaciones medicamentosas y lesión renal.

## BIBLIOGRAFIA

- Anderson S, Meyers TW y Brenner BM: Mechanisms of age-associated glomerular sclerosis. En *Renal function and disease in the elderly*, pp. 49-66. Macías JF y Cameron JS. Butterworths, London, 1987.
- Avasthi PS, Greene ER, Voyles WF y Fisher DC: Postprandial renal hemodynamics in humans (Abstr.). *Kidney Int* 27:291, 1985.
- Baert L y Steg A: Is the diverticulum of the distal and collecting tubules a preliminary stage of the simple cyst in the adult? *J Urol* 118:707-710, 1977.
- Bosch JP, Sacaggi A, Laier A, Ronco C, Belledonne M y Glabman S: Renal functional reserve in humans: effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 75:943-950, 1983.
- Brenner, BM, Meyer TW y Hostetter TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med* 307:652-660, 1982.
- Cohen MP y Ku L: Age-related changes in sulfation of basement membrane glycosaminoglycans. *Exp Gerontol* 18:447-450, 1983.
- Cox JR y Shalaby WA: Potassium changes with age. *Gerontology* 27:340-344, 1981.

- Cox JR, Macías Núñez, JF y Dowd, AB. Renal disease. En: *Principles and practice of geriatric medicine*, 2nd edition. Editado por J. Pathy, pp 1159-1177. John Wiley and Sons, Chichester, 1991
- Crane MG y Harris JJ: Effect of aging on renin activity and aldosterona excretion. *J Lab Clin Med* 87:947-959, 1976.
- Crockerot DW y Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine: *Nephron* 16:31-41, 1976.
- Darmady EM, Offer J y Woodhouse MA: The parameters of the ageing kidney. *J Pathol* 109:195-207, 1973.
- Davies DF y Shock NW: Age changes in glomerular filtration rate effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 29:496-507, 1950.
- Dontas AS, Marketos S y Papanayiotou P: Mechanisms of renal tubular defects in old age. *Postgr Med J* 48:295-303, 1972.
- El-Nahas AM, Paraskevaku K, Zoob S, Rees AJ y Evans DJ: Effect of dietary protein restriction on the development of renal failure after subtotal nephrectomy in rats. *Clin Sci* 65:399-406, 1983.
- Elias H, Henning A y Schwartz DE: Stereology: applications to biomedical research. *Physiol Rev* 51:158-200, 1971.
- Frocht A y Fillit H: Renal disease in the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* 32:28-43, 1984.
- Galinsky D, Oren A, Zuili I, Yankowitz N, Lowenthal M y Shandy S. Disturbance of 24,25-dihydroxivitamin D, in healthy elderly. En *Osteoporosis*, editado por J. Mencil, G. Robin y M. Makin, pp. 55-60. Chichester, Wiley, 1982.
- Gallagher JC, Jerpback CM, Jee WSS, Johnson KA, Deluca HF y Riggs BL: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: short and long term effects on bone and calcium metabolism in patients with postmenopausal osteoporosis. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 9:3325-3329, 1982.
- Goyal VK: Changes with age in the human kidney. *Experimental Gerontology* 17:321-331, 1982.
- Griffiths GJ, Robinson KB, Cartwright GO y McLahlan MSF: Loss of renal tissue in the elderly. *Br J Radiol* 49:111-117, 1976
- Heptinstall RH: Pathology of the kidney, pp. 121-162. Boston, Little Brown, 1974.
- Hollenberg NL, Adams DF, Soloman HS, Rahid A, Abrams HL y Merrill JP: Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 34:309-316, 1974.
- Hostetter TH, Olson JL, Venkatachalam MA y Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241:F85-F93, 1981.
- Kaplan C, Pasternack B, Shah H y Gallo G: Age related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 80:227-234, 1975.

- Kappel B y Olsen S: Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. *Virchows Arch (A)* 387:271-277, 1980.
- Keresztury S y Megyeri L: Histology of renal pyramids with special regard to changes due to ageing. *Acta Morphol* 11:205-215, 1962.
- Ljungqvist A y Lagergren C: Normal intrarenal arterial pattern in adult and ageing human kidney. A microangiographical and histological study. *J Anat* 96:285-300, 1962.
- Macías Núñez JF, García Iglesias C, Tabernero Romo JM, Bondía A, Rodríguez Combes JL y Corbacho L: Estudio del filtrado glomerular en viejos sanos. *Rev. Esp. de Geriatr. y Gerontol.* 16(2):113-124, 1981.
- Macías JF, García C, Tabernero JM, Rodríguez JL, Corbacho L y Bondía A: Estudio de la reabsorción de glucosa en el viejo. En *Proceedings del X Congreso Español de Geriatria*. Santiago de Compostela, p. 585. Barcelona, Gráficas Poutica, 1979.
- Macías JF, Bondía A y Rodríguez JL: Physiology and disorders of water balance and electrolytes in the elderly. En *Renal function and disease in the elderly*. Editado por JF Macías y JS Cameron, pp. 67-93. London, Butterworths, 1987.
- Macías JF y Cameron JS: Renal function in the elderly. En *Oxford textbook of clinical nephrology*. Editado por: JS Cameron, A.M. Davidson, JP Grünfeld, D. Kerr y E Ritz, pp 56-69. Oxford, Oxford University Press, 1992
- Madden MA y Zimmerman SW: Protein restriction and renal function in the uremic rat (Abstr.). *Kidney Int* 23:217, 1983.
- McLahlan MSF: The ageing kidney. *Lancet* II:143-146, 1978.
- McManus JFA y Lupton CH Jr: Ischemic obsolescence of renal glomeruli. The natural history of the lesions and their relation to hypertension. *Lab Invest* 9:413-434, 1960.
- Meyer TW, Hostetter TH, Rennke HG, Noddin JL y Brenner BM: Preservation of renal structure and function by long term protein restriction in rats with reduced renal mass (Abst.). *Kidney Int* 23:218-1983.
- Miller JH, McDonald RK y Shock NW: Age changes in the maxima rate of renal tubular reabsorption of glucose. *J Gerontol* 7:196-200, 1952.
- Moore S: The relation of superficial cortical scars of the kidney to aortic atherosclerosis; a hypothesis of renal ischaemia. *J Pathol* 88:471-478, 1964.
- Murata K y Horiuchi Y: Age-dependent distribution of acidic glycosaminoglycans in human kidney tissue. *Nephron* 20:111-118, 1978.
- O'Connor WJ y Summerill RA: The excretion of urea by dogs following a meal of meat. *J Physiol* 256:93-102, 1976.
- Oliver Jr: *Cowdry's Problems of Aging*, pp. 631-650. Baltimore, Williams and Wilkins, 1952.

- Oliver J y MacDowell M: The structural and functional aspects of the handling of glucose by the nephrons and the kidney and their correlation by means of structural-functional equivalents. *J Clin Invest* 40:1093-1112, 1961.
- Polzin DJ, Osborne CA, Hayden DW y Stevens JB: Influence of reduced protein diets on morbidity, mortality, and renal function in dogs with induced chronic renal failure. *Am J Vet Res* 45:506-517, 1984.
- Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH y Shock NW: The effect of age on creatinine clearance in man: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 31:155-163, 1976.
- Samiy AH: Renal disease in the elderly. *Med Clin North Am* 67:463-480, 1983.
- Tabernero JM: Proximal tubular functions and renal acidification in the aged. En *Renal function and disease in the elderly*. Editado por Macías JF y Cameron JS, pp. 143-161, London. Butterworths, 1987.
- Takazakura E, Sawabu N, Handa A, Takada A, Shinoda A y Takeuchi J: Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 2:224-230, 1972.
- Tauchi H, Tsuboi K y Okutomi J: Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontologia* 17:87-97, 1971.
- Weidmann O, De Myttenaere-Burstein S, Maxwell MH y De Lima J: Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int* 8:325-333, 1975.