



# Características morfo-funcionales del riñón del anciano

**M. Arévalo**

Departamento de Anatomía e Histología Humanas.  
Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.

## INTRODUCCION

Es un hecho ampliamente reconocido que a medida que la población, sobre todo en los países occidentales, va envejeciendo, se produce en mayor o menor proporción un declive tanto en la estructura como en la función de prácticamente todos los tejidos del organismo humano. Con la posible excepción del pulmón, los cambios que con la edad aparecen en los riñones presentan más dramatismo que en cualquier otro órgano o sistema de la economía. Dada la complejidad morfo-funcional de los riñones, estos cambios, aunque variables de unos individuos a otros y que, en general, permitan mantener un aceptable balance hidroelectrolítico, pueden traducirse en importantes desequilibrios ante una pequeña demanda añadida al sistema<sup>1</sup>.

Las alteraciones renales debidas propiamente a la edad (envejecimiento biológico) no siempre se han definido de forma rotunda y separada de procesos patológicos sistémicos que, como la hipertensión, la diabetes mellitus o la arteriosclerosis, tienen alta incidencia en el anciano<sup>2</sup>. Dado que cada persona evoluciona de distinta manera, el envejecimiento «normal» se definiría como la incapacidad progresiva del organismo, en función de la edad para mantener la homeostasis<sup>3</sup>. Ya a principios de siglo se describieron alteraciones tanto estructurales como funcionales relacionadas con la edad y, desde entonces hasta hoy, en virtud de las posibilidades que el desarrollo de métodos de detección o la evolución de los conocimientos han permitido, se han ido describiendo cada vez con más detalle estos fenómenos. A continuación, y de forma sintética, reseñamos las principales alteraciones tanto morfológicas como funcionales que la edad provoca sobre el riñón.

## MORFOLOGIA MACROSCOPICA

En un 50% de los individuos, el riñón del anciano posee una superficie lisa normal o finamente granular y sólo en un 14% de los casos se aprecian cicatrices externas que pueden aparecer por toda la superficie renal que suelen confundir con lobulaciones fetales vestigiales en urogramas, sin que se produzcan deformaciones de los cálices<sup>4</sup>. Junto a lo anterior, también es frecuente observar un aumento de grasa en el seno renal<sup>5</sup>. La presencia de quistes renales simples es rara antes de los 50 años, pero a partir de esa edad se observa un incremento de los mismos tanto en número como en tamaño<sup>6</sup>. El peso renal, que alcanza su máximo hacia la cuarta década de la vida, pierde, a partir de ahí, progresivamente más de un 40% de masa en personas que alcanzan los 90 años. La merma de sustancia no es uniforme y afecta más a la corteza que a la médula renal<sup>7</sup>, lo que hace que los corpúsculos renales estén más cerca unos de otros, aunque este hecho puede quedar enmascarado, o pasar desapercibido, ya que en la corteza, e independientemente de la edad, puede aparecer tejido distinto de glomérulos y túbulos que hace que el volumen cortical no varíe<sup>8</sup>.

## CAMBIOS HISTOLOGICOS

### Corpúsculos renales

Aunque muchos ancianos presentan un rango normal, parece que el número de corpúsculos renales disminuye con la edad hasta en una tercera parte hacia la séptima década de la vida<sup>5</sup>. Además de en la cantidad, con los años se producen otras variaciones estructurales corpusculares. Así, comienza a manifestarse una hialinización del ovillo glomerular que se extiende desde la arteriola aferente hasta el resto de las asas capilares llegando a la esclerosis glomerular e, incluso, a la oclusión corpuscular completa<sup>9</sup>. La esclerosis glomerular comienza a detectarse hacia los 30 años en un pequeño número de corpúsculos, llegando el rango de glomérulos obsoletos al 30% a los 50 años<sup>10</sup>, siendo llamativo el hecho de que aparezcan más afectadas las nefronas yuxtamedulares<sup>11</sup>.

Correspondencia: Miguel A. Arévalo  
Dpto. de Anatomía e Histología Humanas  
Facultad de Medicina  
Avda. Alfonso X «El Sabio»  
37007 Salamanca

Los estudios ultraestructurales han sido limitados en humanos dada la dificultad de conseguir tejidos aptos para su análisis, ya que la autólisis celular dificulta su estudio en piezas de necropsias. Steffes y cols.<sup>12</sup> en piezas procedentes de trasplantes, describen que la membrana basal glomerular se engruesa progresivamente hasta la cuarta década pudiendo reduplicarse, pero obviamente, no existen muchos datos dado el escaso número de posibles donantes ancianos.

Existe un mayor número de descripciones en piezas procedentes de animales experimentales viejos. En roedores, se produce un incremento de tamaño tanto del flóculo como del espacio de Bowman. De forma progresiva con los años, aparece dentro del ovillo capilar glomerular una expansión mesangial marcada con un incremento en grosor de la membrana basal glomerular<sup>13</sup>. En ratas machos, la hipertrofia glomerular es moderada, pero el área de la superficie capilar disminuye entre los 12 y los 30 meses, lo que supone una pérdida de área de filtración disponible<sup>14</sup>. Este fenómeno no se produce en las hembras de algunas de las especies estudiadas<sup>15</sup>. El número de glomerulos funcionales es variable en animales viejos dependiendo de la especie a estudiar, pero parece que la disminución si existe, está más relacionada con nefropatías degenerativas que con la edad<sup>13</sup>.

Histológicamente, las lesiones en animales se han descrito bajo el término nefrosis crónica progresiva<sup>16</sup> o esclerosis glomerular focal y segmentaria<sup>17</sup> consistente en un agrandamiento del corpúsculo, engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión de la matriz mesangial, fusión de asas glomerulares con la cápsula de Bowman, oclusión de luces capilares y finalmente, esclerosis glomerular total. De forma más o menos frecuente también pueden producirse proliferación celular epitelial, atrofia y fusión pedicular<sup>18-21</sup>.

Tanto en el hombre como en distintas especies animales<sup>22</sup>, en el epitelio parietal de la cápsula de Bowman se produce con la edad un fenómeno de transformación metaplásica de las células planas habituales en células cúbicas, indistinguibles de las del epitelio tubular proximal, por lo que este fenómeno se ha denominado «tubularización»<sup>23</sup>. Es destacable el hecho de que en la mayoría de las especies la tubularización aparezca de forma casi exclusiva en machos y no en hembras.

### Túbulos

Al igual que sucedía en el glomérulo, con la edad la membrana basal del epitelio de los túbulos renales se engruesa<sup>20</sup>. Se ha demostrado dilatación tubular sobre todo en túbulos colectores<sup>24</sup>. Igualmente, pueden producirse divertículos en las porciones con-

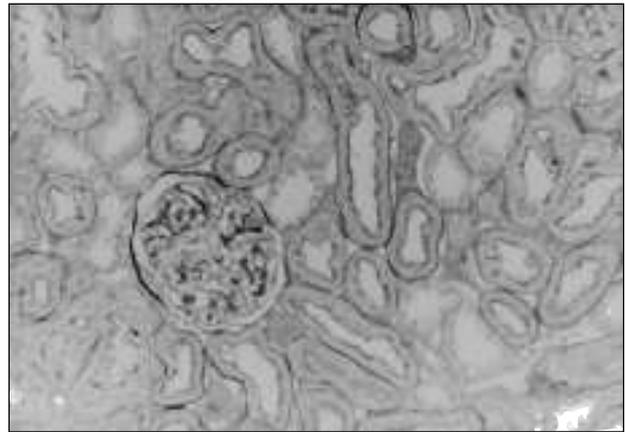


Fig. 1.—Fotomicrografía de una preparación histológica teñida con la técnica del PAS, procedente de un animal experimental (rata Wistar) joven sin alteraciones. X244.

torneadas y distales de los túbulos, sugiriéndose que pudieran ser reservorios de gérmenes causantes de infecciones recurrentes en los ancianos o, incluso, los precursores de quistes renales<sup>25</sup>. Las células tubulares pueden desarrollar degeneración grasa<sup>26</sup>.

Experimentalmente, los cambios tubulares en animales de laboratorio han recibido menos atención. No obstante, se ha descrito que los túbulos proximales muestran cambios degenerativos<sup>23</sup>. Así, en la porción contorneada se pueden ver focalmente lesiones necróticas en las células, con pérdida de ribete en cepillo, disminución de la altura celular o irregularidades morfológicas celulares con presencia de numerosos cilindros hialinos intraluminales. En estas zonas, las células muestran un aumento de las vesículas intracitoplásmicas vacías o de absorción proteica, además de abundantes fagolisosomas grandes. Se describen menos daños en la porción recta de los túbulos en donde sólo se produce un ensanchamiento del espacio intercelular. En el resto de los túbulos de la nefrona se pueden observar cilindros hialinos en las porciones ascendentes gruesas del asa de Henle, o en los túbulos colectores que también puede presentar cambios degenerativos. A nivel ultraestructural en estas zonas más alteradas se observan las vesículas y fagolisosomas descritos más arriba y que son infrecuentes en los animales jóvenes<sup>18-20</sup>.

### Cambios en el intersticio

Con la edad, se produce un aumento de tejido intersticial, sobre todo en la médula, que se hace más marcado a partir de la séptima década, pudiendo llegar a la atrofia piramidal<sup>24</sup>. Histológicamente lo que se observa son zonas de atrofia tubular y fibrosis<sup>27</sup> en-

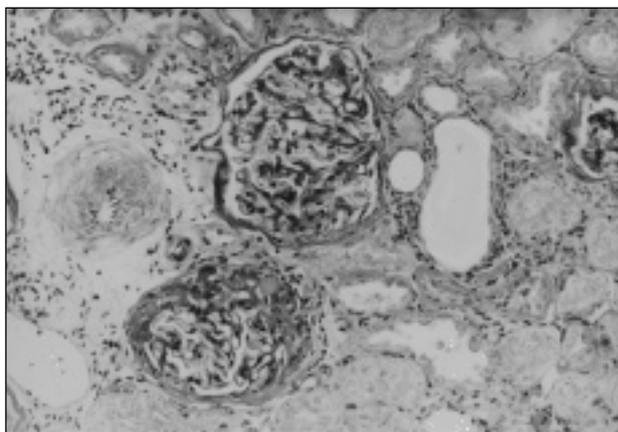


Fig. 2—Fotomicrografía procedente de una rata Wistar vieja. Obsérvense los corpúsculos renales en el centro de la imagen con diferentes estadios de fibrosis, así como las alteraciones en la pared y disminución de la luz de la arteria que aparece en la parte izquierda, al igual que la atrofia tubular con cilindros hialinos intraluminales e infiltrado inflamatorio peritubular. Tinción PAS. X244.

contrándose de forma variable zonas de infiltrado a base de células mononucleares<sup>26</sup> en un intersticio que, como citamos más arriba, aparece incrementado en volumen.

En animales experimentales se ha descrito la existencia de fibrosis intersticial que se ha postulado como el resultado de un proceso activo asociado a la infiltración inflamatoria leucocitaria y a la activación miofibroblástica<sup>28</sup>, habiéndose observado recientemente el aumento de la expresión de mRNA para TGF- $\beta$ 1 en ratas viejas<sup>29</sup> que otorgaría a este factor de crecimiento un papel en las alteraciones intersticiales asociadas a la edad. Sin embargo, estos autores refieren que el disparador del aumento de expresión del factor de crecimiento en la vejez pudiera diferir del que lo hace en otras formas más conocidas de enfermedad renal crónica. Además, se ha descrito en animales la existencia de un desequilibrio entre la proliferación y la apoptosis con predominio de esta última que conllevaría a hipocelularidad<sup>28</sup>. Otras alteraciones que se observan son la presencia de depósitos de calcio en el parénquima renal y la aparición de hidronefrosis<sup>28</sup>. Cuando se han observado atentamente, las alteraciones medulares como la fibrosis intersticial o la atrofia de la porción gruesa del asa de Henle preceden a los daños descritos en los glomérulos<sup>30,31</sup>.

### Cambios en la vasculatura renal

En individuos ancianos aparentemente normales, las arterias interlobulillares muestran deposición de material hialino y de fibras colágenas, lo que origina un engrosamiento de la capa íntima<sup>10</sup>. En las arteriolas

aferentes se ve de forma predominante el depósito hialino, siendo frecuente el aumento fibroso. En los vasos mayores que las arteriolas, existe una reduplicación progresiva de las fibras elásticas con engrosamiento de la capa íntima<sup>26</sup>, que se asocia a una atrofia de la capa media. Estudios angiográficos han revelado que con la edad se produce un aumento de la tortuosidad de las arterias interlobulares con anomalías en las arterias arcuatas<sup>32</sup>. Una característica del riñón del anciano es que a medida que se esclerosan los ovillos glomerulares, se producen anastomosis entre las arteriolas aferente y eferente, sobre todo de las nefronas más profundas, lo que probablemente contribuye al mantenimiento del flujo sanguíneo medular<sup>11</sup>.

### FUNCION RENAL

Las alteraciones morfológicas que se han descrito en el riñón viejo se traducen en sensibles cambios funcionales que afectan a la capacidad renal para desempeñar correctamente sus funciones, además de impedir el ajuste de la víscera ante situaciones de demanda especiales. Con la precaución, en cuanto a lo dicho anteriormente, sobre la susceptibilidad personal para desarrollar alteraciones a medida que se envejece, se describe que, a partir de los 30 y hasta los 60 años, el riñón ve disminuida su capacidad funcional aproximadamente a la mitad<sup>33</sup>.

### Flujo sanguíneo renal (FSR)

Se estima que cada diez años el riñón sufre una disminución del 10% en el FSR<sup>34</sup> que se asocia a un aumento de las resistencias vasculares. Hollenber y cols.<sup>35</sup> demostraron una reducción progresiva de la media de flujo sanguíneo por unidad de masa renal a medida que la edad avanza. Estos autores postularon que este hecho afectaba más al córtex renal con menor incidencia en las regiones profundas. El deterioro de la función renal en el anciano se podría explicar por la pérdida progresiva de nefronas funcionales que, bien de forma aislada, o unida a otros deterioros como la alteración energética celular o la disminución de determinados niveles enzimáticos, además de la alteración de la capacidad de transporte tubular, se han observado en animales de experimentación<sup>33,36</sup>.

### Filtración glomerular

Al ser considerada la tasa de filtración glomerular (TFG) como la medida más útil de la función renal, desde el inicio de los estudios de las posibles alteraciones que con la edad se desarrollan en el riñón, viene

siendo un parámetro ampliamente discutido. Se acepta de forma general que en el anciano se produce una caída significativa de la TFG, medida como la tasa de aclaramiento de creatinina, que comienza hacia los 35 años y se acelera superados los 65<sup>2</sup>. Así, la TFG cae desde, aproximadamente, 120 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> hacia los 40 años, hasta unos 90 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> a los 60 años. Sin embargo, Lindeman y cols.<sup>2</sup> matizan que la caída de la TFG no puede ser considerada inevitable con el avance de los años, dado que aproximadamente un 35% de los sujetos estudiados presentaron aclaramientos de creatinina estables tras 20 años de seguimiento. Otros autores van más lejos y relacionan primariamente la caída de la TFG con una ingesta elevada de proteínas con la dieta<sup>37,38</sup> concluyendo que la edad por sí misma no es el mayor determinante de la caída de la TFG en el envejecimiento.

La reducción del aclaramiento de creatinina ( $C_{cr}$ ) con la edad se acompaña de una reducción en la excreción urinaria de creatinina, consecuencia en parte de la disminución de la masa muscular al avanzar los años<sup>39</sup>. Este hecho, al igual que sucede en la mayoría de otros parámetros funcionales, es más acentuado en los varones que en las hembras. La concentración de creatinina sérica no tiene un reflejo paralelo en la TFG en el anciano. Así, una concentración de creatinina sérica de 1 mg/100 ml puede acompañarse de una  $C_{cr}$  de aproximadamente 120 ml/min a los 20 años, pero sólo de 70 a 80 ml/min a la edad de 80. Este fenómeno puede tener graves implicaciones a la hora de administrar pautas terapéuticas a estas personas, especialmente cuando los fármacos sean eliminados preferentemente por vía urinaria<sup>1</sup>.

Otro aspecto importante de la función glomerular es la permeabilidad selectiva de la barrera de filtración glomerular. En el caso del envejecimiento parece que no hay diferencias en la permeabilidad a macromoléculas entre individuos jóvenes y viejos<sup>40</sup>.

En los animales experimentales al igual que en el hombre, el impacto del envejecimiento sobre la TFG es muy variable y depende de la especie, el género, las condiciones medio ambientales, incluidas la dieta y el sobrepeso<sup>13</sup>. No ocurre lo mismo en cuanto a la barrera de filtración glomerular y la proteinuria es una constante, sobre todo en los animales de las especies que desarrollan esclerosis renal en la vejez<sup>21</sup>.

### Sistema reína-angiotensina-aldosterona

Los niveles tanto de renina plasmática como de aldosterona disminuyen en íntima relación con la edad, siendo bien conocido desde hace tiempo que la actividad de la renina plasmática es menor con los años y la disminución se detecta de forma constante a par-

tir de los 60 años<sup>41</sup>. Es más, cuando se estimula la liberación de renina, las diferencias entre jóvenes y viejos se acentúan más debido a la mencionada disminución de las capacidades renales en la vejez<sup>42</sup>. Además de la síntesis, la liberación de renina, también se ve afectada, lo que provocaría una disminución de los niveles basales de angiotensina II intrarrenal, lo que a su vez contribuiría a la modulación del tono vascular y de la función tubular descritas en el anciano<sup>43</sup>.

### Balance electrolítico

La edad no afecta en circunstancias normales al sodio plasmático basal ni a la concentración de potasio, o la capacidad para mantener el volumen de fluidos extracelulares<sup>1</sup>, pero, como ya hemos mencionado anteriormente, sí que lo hace en cuanto a los mecanismos de adaptación ante una situación de estrés<sup>33</sup>.

Teniendo presente la premisa anterior, la edad influye significativamente en la capacidad de los riñones para conservar sodio<sup>44</sup>. La TFG, los factores hemodinámicos, el sistema renina-aldosterona y el péptido natriurético atrial son los determinantes del manejo del sodio por parte del riñón y todos ellos varían significativamente con la edad, pudiendo producirse alteraciones hipernatrémicas<sup>45</sup> o hiponatrémicas<sup>46</sup> en función del aporte de sodio.

Por un lado, el túbulo renal del anciano es incapaz de retener sodio adecuadamente, lo que explicaría la facilidad con la que se desarrolla disminución de volumen de líquido extracelular o, incluso, insuficiencia renal aguda ante una disminución de sodio en la dieta, bien por haberseles restringido la ingesta por motivos terapéuticos, o ante una pérdida de apetito<sup>47</sup>. Además, tras una restricción de sodio, el período de tiempo requerido para alcanzar de nuevo el equilibrio es de 9 días en el anciano, en contraste con los 5 días necesarios en una persona joven<sup>33</sup>. Sin embargo, en condiciones normales el anciano no presenta una disminución de sodio debido a que la pérdida se ve generalmente compensada por la ingesta de sal con la dieta<sup>33</sup>. La posible explicación a la pérdida de sodio vendría dada por un descenso de la capacidad de absorción de sodio en la rama ascendente del asa de Henle<sup>48</sup>, lo que origina que su nivel aumente en segmentos distales de la nefrona y que la capacidad de concentración de la orina por parte del intersticio medular esté, por tanto, disminuida. Ambas circunstancias desencadenarían la natriuresis elevada y la incapacidad para concentrar la orina de los ancianos.

Por otro lado, cuando el aporte de sodio es excesivo (aumento en la dieta, administración de fluidos ricos en sodio, medicamentos o medios de contraste radiológicos), los ancianos tienen tendencia a desarrollar una expansión del volumen de líquido extracelular de-

bida a que la capacidad de excreción de sodio puede verse alterada con los años<sup>49</sup>. Dado que la TFG disminuye con la edad y que la cantidad de sodio filtrado es menor que en sujetos jóvenes, una sobrecarga de sodio tardará más tiempo en ser eliminada en una persona de edad que en un joven<sup>50</sup>. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la capacidad de excreción está influenciada en los ancianos por variaciones circadianas que hacen que éstos eliminen más líquidos y electrolitos por la noche que durante el día (hay nicturia en 70% de las personas de edad)<sup>51</sup>. El exceso de sodio en los ancianos es generalmente excretado durante los días siguientes en que, en condiciones normales, la sobrecarga de líquidos origine más allá de un incremento de peso o ligeros edemas. Sin embargo, si coincide con una alteración cardíaca preexistente, puede desarrollarse una congestión pulmonar que requiera una atención terapéutica de urgencia<sup>1</sup>.

### Potasio

Aunque el contenido total de potasio del organismo anciano está disminuido debido a que en su mayor parte se almacena en el músculo, se mantienen, no obstante, los niveles plasmáticos del mismo en condiciones normales<sup>52</sup>. Pero si se tiene en cuenta que en la vejez disminuyen los niveles de aldosterona, y a esto se añade que la TFG también disminuye, el riesgo teórico de sufrir hiperpotasemia en el anciano es grande<sup>1</sup>. La tendencia a la hiperpotasemia se manifiesta si existen una serie de alteraciones concomitantes como puede ser el sangrado intestinal o si existen prescripciones terapéuticas como determinados diuréticos, sales de potasio, drogas antiinflamatorias no esteroideas, IECAS, o beta bloqueantes no selectivos<sup>1,33</sup>.

### Equilibrio hídrico

El balance del agua se controla mediante la regulación de la sed, la función neurohipofisaria y la capacidad para la excreción renal<sup>53</sup>. A pesar de que cuando hay privación de agua en el anciano se produce un aumento de la osmolaridad sanguínea, de la concentración plasmática de sodio y de la vasopresina circulante, se sabe que con los años el umbral de la sed está elevado y que la ingesta de agua disminuye con respecto a individuos jóvenes<sup>54</sup>. Entre los factores que podrían contribuir a este fenómeno estarían la sequedad de boca habitual, la disminución del sentido del gusto, el deterioro de la capacidad mental o la aparición de disfunciones corticales cerebrales y la reducción de la sensibilidad de osmo y barorreceptores. Otro factor que es un potente generador de sed como la angiotensina también está bajo en el anciano<sup>55</sup>.

Desde tiempo atrás se conoce que con los años el riñón pierde parte de su capacidad para concentrar la orina<sup>56</sup>. A partir de los 30 años la concentración urinaria máxima cae aproximadamente 30 mosmol/kg cada década adicional. Este fenómeno se ha considerado como una consecuencia de la disminución de la TFG en el anciano, sin embargo, la TFG disminuida parece que no es el mayor determinante para explicar la incapacidad para concentrar la orina, y es necesario considerar también otros factores como son el incremento relativo de flujo sanguíneo medular que tiene lugar, lo que ocasiona un «lavado» de la tonicidad medular con la consiguiente alteración del mecanismo contracorriente. Otros factores a considerar serían el posible defecto de transporte de solutos desde la luz tubular al intersticio medular<sup>48,56</sup> o una posible alteración del sistema de la ADH bien por una disminución de la liberación<sup>57</sup> o por un descenso de la sensibilidad de los túbulos distales y colectores a la hormona en el anciano<sup>58</sup>.

Aunque hay menos estudios sobre los cambios en la capacidad de dilución renal, parece claro que existe un pequeño defecto de dilución asociado a la edad, que puede estar también asociado a la caída de la TFG<sup>1</sup>. Aunque se haya considerado, no hay evidencias de que una función anómala del segmento diluyente de la porción gruesa ascendente del asa de Henle pudiera influir en la disminución de la capacidad de dilución renal<sup>58</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. Epstein M: Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 7: 1106-1122, 1996.
2. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33: 278-285, 1985.
3. López-Novoa JM, Rodríguez-Puyol D: Mecanismos de envejecimiento celular. *Nefrología* 17: 15-22, 1997.
4. Griffiths GJ, Robinson KB, Cartwright GO, McLachlan MSF: Loss of renal tissue in the elderly. *Br J Radiol* 49: 111-117, 1976.
5. McLachlan M: Anatomic structural and vascular changes in the aging kidney. En: Macías JF y Stewart Cameron J, editores. *Renal function and disease in the elderly*. London: Ed. Butterworths & Co. Ltds., pp. 3-26, 1987.
6. Laucks SP, McLachlan MSF: Aging and simple cyst of the kidney. *British J Radiol* 54: 12-14, 1981.
7. Ishikawa I, Onuchi Z, Saito Y, Kitada H, Shinoda A, Ushitani K, Tabuchi M, Suzuki M: Renal cortex visualization and analysis of dynamic CT curves of the kidney. *J Computer Assisted Tomography* 5: 695-701, 1981.
8. Goyal VK: Changes with age in human kidney. *Experimental Gerontology* 17: 321-331, 1982.
9. McManus JFA, Lupton CH: Ischemic obsolescence of renal glomeruli. *Lab Invest* 9: 413-434, 1960.
10. McLachlan MSF, Guthrie JC, Anderson CK, Fulker MJ: Vascular and glomerular changes in the ageing kidney. *J Pathol* 11: 65-77, 1977.
11. Takazakura E, Sawabu N, Handa A, Takada A, Shinada A, Takeuchi J: Intrarenal vascular change with age and disease. *Kidney Int* 2: 224-230, 1972.

12. Steffes MW, Barbosa J, Basgen JM, Sutherland DER, Najarian JS, Mauer SM: Quantitative glomerular morphology of the normal human kidney. *Lab Invest* 49: 82-86, 1983.
13. Baylis C, Corman B: The aging kidney: insights from experimental studies. *J Am Soc Nephrol* 9: 699-709, 1998.
14. Francois V, Heudes D, Bariety J, Brunevl P, Corman B: Glomerular capillary network of cortical nephrons is reduced in male but not in female aging rats. *Mech Ageind Dev* 91: 11-22, 1996.
15. Dodane V, Chevalier J, Bariety J, Pratz J, Corman B: Longitudinal study of solute excretion and glomerular ultrastructure in an experimental model of aging rats free on kidney disease. *Lab Invest* 64: 377-391, 1991.
16. Gray J: Chronic progressive nephrosis in the albino rats. *CRC Crit Rev Toxicol* 5: 115-143, 1977.
17. Kreisberg J, Karnovsky M: Focal glomerular sclerosis in the Fawn-Hooded rat. *Am J Pathol* 92: 637-652, 1978.
18. Gray J, Weaver R, Purmalis A: Ultrastructural observations of chronic progressive nephrosis in the Sprague-Dawley rat. *Vet Pathol* 11: 153-164, 1974.
19. Bureck J: Pathology o Aging Rats, Boca ratón. *FL CRC Press*, 1979.
20. Bolton W, Sturgill B: Ultrastructure of the aging kidney. En: Johnson JE, editor. *Aging and Cell Structure*. Vol 1. New York: Plenum; pp. 215-250, 1981.
21. Bertani T, Zoja C, Abbate M, Rossini M, Remuzzi G: Age related nephropathy and proteinuria in rats with intact kidneys exposed to diets with different protein content. *Lab Invest* 60: 196-204, 1989.
22. Reidbord HG: Metaplasia of the patietal layer of Bowman's capsule. *Am J Clin Pathol* 50: 240-242, 1968.
23. Haley DP, Bulger RE: The aginf male rat: structure and function of the kidney. *Am J Anatomy* 167: 1-13, 1983.
24. Kerezstury S, Megyerl L: Histology of renal pramids with special regard to changes due to ageing. *Acta Morphologica* 11: 205-215, 1962.
25. Baert L, 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.
26. Stewart Cameron J, Macías-Núñez JF: Renal function in the elderly. Cap. 1.5 en *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Ed. Oxford University Press; pp. 77-92 (1998).
27. Kappel N, Olsen N: Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. *Virchow Archives: Pathologie Histologie* 387: 271-277, 1980.
28. Thomas SE, Anderson S, Gordon KL, Oyama T, Shankland S, Johson R: Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. *J Am Soc Nephrol* 9: 231-242, 1998.
29. Ruiz-Torres MP, Bosch RJ, O'Valle F, G. Del Moral R, Ramírez C, Maseroli M, Pérez-Caballero C, Iglesias MC, Rodríguez-Puyol M, Rodríguez-Puyol D: Age related increase in expression of TGF- $\beta$ 1 in the rat kidney: relationship to morphologic changes. *J Am Soc Nephrol* 9: 782-791, 1998.
30. Abrass CK, Adcox MJ, Raugi GJ: Aging-associated changes in renal extracellular matrix. *Am J Pathol* 146: 742-752, 1995.
31. Greenfeld Z, Stillman IE, Brezis M, Rosen S: Medulary injury in the aging rat kidney: functional-morphometric correlations. *Eur J Clin Invest* 27: 346-351, 1997.
32. Davidson AJ, Talner DB, Downs M: A study of arteriographic appearances of the kidney in aging and normal population. *Radiology* 92: 975-983, 1969.
33. Gascón Marino A, Macías Núñez JF: Renal Disease. Cap. 116 en: Pathy MSJ (ed.). *Principles practice of geriatric medicine*. 3<sup>a</sup> edición. John Wiley & Sons Ltd.; pp. 1277-1288, 1998.
34. Wesson LG: Renal hemodynamics in physiological states. En: Wesson LG (ed.). *Physiology of the human kidney*. New York: Grune & Straton; p. 96, 1969.
35. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP: Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res* 34: 309-315, 1974.
36. Beauchene RE, Fanesil DD, Barrows CH: The effect of age on active transport and sodium-potassium-activated ATPase activity in renal tissue of rats. *J Gerontol* 20: 306-310, 1965.
37. Lew SQ, Bosch JP: Effect on diet on creatinine clearance and excretion in young and elderly healthy subjects and in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2: 856-865, 1991.
38. Flisher D, Zeier M, Nowack R, Ritz E: Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 3: 1371-1377, 1993.
39. Rowe JW, Schock NW, DeFronzo RA: The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 17: 270-278, 1976.
40. Faulstick D, Yiengst MJ, Oussler DA, Shock NW: Glomerular permeability in young and old subjects. *J Gerontol* 17: 40-44, 1962.
41. Weidmann P, Demytteneare-Bursztein S, Maxwell MH, DeLlma J: Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int* 8: 325-333, 1975.
42. Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Ziegler WH, Keusch CH, Gluck Z, Reubi F: Age versus urinary sodium for judging renin, aldosterone and chatocolamine levels: studies in normal subjects and patients with essential hypertension. *Kidney Int* 14: 619-628, 1978.
43. Jung FF, Kennefick TM, Ingelfinger JR, Vora JP, Anderson S: Down-regulation of the intrarenal renin-angiotensin system in the aging rat. *J Am Soc Nephrol* 5: 1573-1580, 1995.
44. Epstein M, Hollenberg NK: Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med* 87: 411-417, 1976.
45. Solomon LR, Lye M: Hyponatremia in the elderly patient. *Gerontology* 36: 171-179, 1990.
46. Roberts MM, Robinson AG: Hyponatremia in the elderly: diagnosis and management. *Geriatr Nephrol Urol* 3: 43-50, 1993.
47. Macías JF, García-Iglesias C, Taberner JM, Rodríguez-Commes JL, Corbacho-Becerra L, Sánchez-Tomero JA: Renal management o sodium under indomethacin and aldosterone in the elderly. *Age Ageing* 9: 165-172, 1980.
48. De Santo N, Anastasio P, Coppola S, Barba G, Jadanza A, Capasso G: Age related changes in renal reserve and renal tubular function. *Child Nephrology and Urology* 11: 33-40, 1991.
49. Luft FC, Grim CE, Fineberg N, Weinberg MC: Effects of volume expansion and concentration in normotensive whites, blacks and subjects of different ages. *Circulation* 59: 644-650, 1979.
50. Fish LC, Murphy DJ, Elahi D, Minaker KL: Renal sodium excretion in normal aging: decreased excretion rates lead to delayed sodium excretion in normal aging. *J Geriatr Nephrol Urol* 4: 145-151, 1994.
51. Kirkland JL, Lye M, Levy DW, Banerkee AK: Patterns of urine flow and electrolyte secretion in healthy elderly people. *BMJ* 285: 1665-1667, 1983.
52. Lye M: Distribution of body potassium in healthy elderly subjects. *Gerontology* 27: 286-292, 1981.
53. Shanon RP, Minataker KL, Rowe JW: Aging and water balance in humans. *Seminars in Nephrology* 4: 346-353, 1984.
54. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham DM y cols.: Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med* 311: 753-759, 1984.
55. Robertson GL: Abnormalities of thirst regulation. *Kidney Int* 25: 460-469, 1984.
56. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW: The effect of age on creatinine clearance in man: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 31: 155-163, 1976.
57. Rowe JW, Minaker KL, Sparrow D, Robertson GL: Age-related failure of volume-pressure-mediated vasopresin release. *J Cin Endocrinol Metab* 54: 661-664, 1982.
58. Bengel HH, Mathias RS, Perkins JH, Alexander EA: Urinary concentrating defect in the aged rat. *Am J Physiol* 240: F147-F150, 1981.