

# La fisiología renal en el proceso de envejecimiento avanzado

Carlos G. Musso<sup>1</sup>, Joaquín Álvarez-Gregori<sup>2</sup>, Julio Herrera<sup>3</sup>, Nicolás R. Robles<sup>4</sup>, Juan F. Macías-Núñez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina)

<sup>2</sup> Servicio de Urgencias. Hospital de Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Geriátría Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

<sup>3</sup> Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

<sup>4</sup> Cátedra de Riesgo Cardiovascular. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

<sup>5</sup> Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca

NefroPlus 2011;4(3):1-6

doi:10.3265/NefroPlus.pre2011.Nov.11230

## RESUMEN

La fisiología renal del muy anciano sano tiene una serie de características como poseer un filtrado glomerular reducido de alrededor de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y una función túbulo-intersticial proximal preservada en lo que a síntesis de eritropoyetina y reabsorción de sodio, fosforo y ácido úrico respecta, aunque es sugestiva la presencia en ella de un posible mecanismo de retrofiltración de la creatinina. Se produce, además, una reducción en la reabsorción de sodio en el asa ascendente gruesa de Henle, fenómeno que se traduce en un menor aclaramiento de agua libre y en una hipotonicidad medular con la consiguiente alteración de la capacidad de dilución y concentración urinarias, respectivamente. Asimismo, como consecuencia de los cambios seniles de este segmento, se documenta la presencia de un aumento en la excreción urinaria de cationes divalentes (calcio y magnesio) ante situaciones de expansión de volumen. También se observa una alteración funcional del túbulo colector, posiblemente secundaria a una suerte de resistencia a la aldosterona que se traduce en una relativamente baja secreción de potasio, respuesta disminuida a la furosemida y lenta acidificación distal. Los cambios funcionales documentados en el asa ascendente gruesa de Henle y en el túbulo colector explican la mayor excreción basal de sodio y urea, respectivamente, que se observa en el muy anciano.

**Palabras clave:** Envejecimiento. Fisiología renal. Muy anciano.

**CRITERIOS DE LA REVISIÓN:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Pubmed utilizando como criterios de búsqueda los términos "oldest old, renal physiology" [MeSH], "very old, aged kidney [MeSH]", renal function, senescence, kidney. La búsqueda se limitó a los idiomas castellano e inglés y se realizó en artículos originales y de revisión.

## INTRODUCCIÓN

Aun en la actualidad, los límites que separan los cambios considerados propios del envejecimiento normal de aquellos acarreados por las enfermedades de alta prevalencia en la vejez siguen sin ser del todo claros, de modo que muchas modificaciones que hoy son consideradas como propias del envejecimiento normal, podrían en un futuro ser vistas como entidades patológicas propias de la senectud<sup>1,2</sup>. Resulta entonces que el estudio de la fisiología de las personas muy ancianas sanas (edad  $\geq 75$  años) constituye una excelente oportunidad para poder comprender mejor los límites que separan la ve-

jez normal de las patologías renales propias de la vejez. De hecho, el riñón se ha transformado en un excelente modelo clínico para el estudio del proceso de senescencia, no sólo por ser uno de los órganos que más cambios sufre con el envejecimiento, sino además por lo relativamente sencillo de su abordaje para estudio<sup>3</sup>. A continuación detallaremos las características de la fisiología renal del riñón muy envejecido en función de datos obtenidos a partir del estudio de dicha fisiología en voluntarios muy ancianos sanos tomando como grupo control a adultos jóvenes (edad: 18-40 años).

## FUNCIÓN GLOMERULAR

El filtrado glomerular del sujeto muy anciano sano en situación basal, evaluado a través de la medición del aclaramiento de creatinina con cimetidina, ha demostrado ser significa-

**Correspondencia:** Carlos G. Musso

Servicio de Nefrología.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, Argentina.

carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

tivamente menor respecto del documentado en la población joven: 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> frente a 112 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente ( $p = 0,01$ )<sup>4,5</sup> (tabla 1). Esta diferencia de filtrado glomerular observada entre los distintos grupos estudiados podría justificarse a raíz del proceso de glomerulosclerosis senil<sup>6-8</sup>. Este fenómeno explica la necesidad de ajustar la dosis de los fármacos al filtrado glomerular senil, y la sobrecarga hídrica y/o salina que los ancianos pueden sufrir ante un aporte excesivo de los mismos<sup>3,6</sup>. La obtención de un cociente entre el aclaramiento de creatinina (AC) y el aclaramiento de creatinina con cimetidina (ACC) permite evaluar el manejo tubular neto de esta sustancia: se asiste así a un cociente >1 (AC/ACC: 1,3) en el grupo joven, lo cual confirma la existencia de una secreción neta de creatinina en este grupo, mientras que, por el contrario, se asiste a un cociente <1 en el muy anciano (AC/ACC: 0,9), lo cual pudiera interpretarse como la existencia de una reabsorción neta de creatinina en este grupo<sup>9,10</sup>. Sin embargo, la observación de un aumento de la creatininuria en el muy anciano tras la administración de cimetidina (en contraposición con lo que ocurre en el joven) podría sugerir la existencia de un menor bloqueo del mecanismo tubular secretor de bases o una activación de un mecanismo alternativo de secreción de creatinina (mecanismo secretor de ácidos) en este grupo en presencia de dicho fármaco. Se ha esgrimido, entonces, la hipótesis de que, así como se ha atribuido el fenómeno de la reabsorción tubular neta de creatinina documentado en los neonatos y prematuros a la inmadurez del epitelio tubular proximal de los mismos, son los cambios tubulares estructurales seniles los que tornarían al túbulo proximal senil más permeable y, por ende, más susceptible a presentar la observada retrofiltración de la creatinina<sup>10,11</sup>. Por otra parte, se ha documentado en los muy viejos que, al igual que sucede en los jóvenes, un estado de expansión de volumen aumenta significativamente el valor del aclaramiento de creatinina, mientras que un estado de contracción de volumen lo reduce<sup>12,13</sup>. Con respecto a este último estado de hidratación, durante el mismo, el cociente AC/ACC (0,76) se reduce signifi-

cativamente en el muy anciano, lo cual habla de un incremento en el ya mencionado patrón senil de reabsorción tubular de la creatinina, para cuya explicación podría esgrimirse un aumento en la presión oncótica de los capilares peritubulares secundaria a la contracción de volumen<sup>9</sup>.

## RESERVA RENAL

La reserva renal es la capacidad que tiene este órgano de incrementar su filtrado glomerular basal en, al menos, un 20% tras una sobrecarga proteica oral. Dicha respuesta renal se ha atribuido al fenómeno de retroalimentación túbulo-glomerular, postulándose que se produce de la siguiente manera: células especializadas a nivel tubular distal (mácula densa) detectan una modificación en el flujo tubular (concentración de sodio o cloro), y envían la orden a la arteriola aferente de vasocontraerse o vasodilatarse en respuesta al estímulo de dicho indicador. Un aumento de la concentración de aminoácidos séricos (sobrecarga proteica) resulta entonces en un aumento de la carga filtrada de aminoácidos y estimula secundariamente su reabsorción en el túbulo proximal. Dado que los aminoácidos son reabsorbidos en cotransporte con sodio, la reabsorción local de sodio se incrementa, resultando de ello una reducción en el sodio suministrado al túbulo distal (mácula densa). Esto activa el reflejo túbulo-glomerular, el cual induce una vasodilatación arteriolar aferente que lleva a un aumento en el flujo y filtrado glomerulares<sup>9,14</sup>. Con respecto al comportamiento de la reserva renal en el muy anciano, ésta se encuentra respetada, pero su magnitud es significativamente menor en el muy anciano respecto del joven: 40 frente al 90%, respectivamente ( $p = 0,02$ ). Dado que el fenómeno de la reserva renal depende, como antes se explicara, de la interacción de diversos mecanismos fisiológicos renales (autacoides, filtración glomerular, función tubular proximal y del asa ascendente gruesa de Henle), muchos de ellos disminuidos en el muy anciano (como explicaremos más adelante), esto podría explicar la menor magni-

■ **Tabla 1**

### Marcadores de filtrado glomerular en voluntarios sanos jóvenes y muy ancianos

	<b>Joven</b> 25 ± 6 años (n = 10) <i>Media y rango</i>	<b>Muy anciano</b> 80 ± 3 años (n = 10) <i>Media y rango</i>	<b>p</b>
<b>AC</b> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), media y rango	<b>144</b> (98,2-189,1)	<b>43</b> (32,8-69,2)	<b>0,01</b>
<b>ACC</b> (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), media y rango	<b>112</b> (72,5-152,3)	<b>50</b> (37,1-71,4)	<b>0,01</b>
<b>p</b>	<b>0,003</b>	<b>NS</b>	
<b>AC/ACC</b> media y rango	<b>1,3</b> (1,15-1,33)	<b>0,9</b> (0,60-1,08)	<b>0,014</b>

AC: aclaramiento de creatinina; ACC: aclaramiento de creatinina con cimetidina; AC/ACC: cociente entre el aclaramiento sin y el aclaramiento con cimetidina.

tud de respuesta de reserva renal observada en el grupo muy anciano<sup>15,16</sup>.

## FUNCIÓN TUBULAR PROXIMAL

Existen una serie de variables fisiológicas que reflejan la funcionalidad del segmento tubular proximal, y cuyo estudio ha demostrado que la función de este segmento no difiere significativamente de la documentada en el joven.

Es así que los niveles plasmáticos de eritropoyetina, reflejo de la actividad de las células intersticiales peritubulares proximales, no muestran diferencias significativas entre jóvenes y muy ancianos: 14 mU/ml frente a 17 mU/ml, respectivamente. Dado que es el número disponible de células intersticiales el que determina en forma directa el nivel de eritropoyetina sérica, el hallazgo de este fenómeno refleja el bajo impacto que la senescencia tiene sobre la acción de estas células<sup>13,17</sup>. En el mismo sentido, se ha observado que tanto la reabsorción tubular de fósforo como la excreción tubular de ácido úrico, ambas variables fisiológicas que hablan de la actividad tubular proximal, tampoco difieren significativamente entre los distintos grupos estudiados: reabsorción fraccional de fósforo (90 frente al 92%) y la excreción fraccional de ácido úrico (6 frente al 7%), en joven y muy viejo, respectivamente. Finalmente, se ha documentado también que la reabsorción selectiva de sodio en el segmento proximal, evaluada mediante la prueba de Chaimowitz, muestra que aquélla está conservada en ambos grupos<sup>18,19</sup>: aclaramiento de sodio <18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## FUNCIÓN DEL ASA GRUESA DE HENLE

La disminución en la reabsorción de sodio en el asa ascendente gruesa de Henle, propia de los ancianos y descrita por primera vez por Macías Núñez, et al., también ha sido documentada en los muy ancianos<sup>20</sup>. Esta menor reabsorción local de sodio conduce a las siguientes alteraciones: por un lado, a una disminución del aclaramiento de agua libre, con la consiguiente incapacidad para diluir la orina y, por otro, a un deterioro de la tonicidad medular renal, la cual al verse afectada ocasiona una reducción en la capacidad de reabsorción del agua libre (Tc de agua libre) por parte de los túbulos colectores en estado de antiuresis (liberación de vasopresina)<sup>9</sup>.

El asa ascendente gruesa de Henle (AAGH) consta de un cotransportador sodio-potasio-2 cloro sensible a bumetanida (NKCC2). Este transportador propicia la reabsorción de sodio, potasio y cloro, además de la reabsorción paracelular de calcio y magnesio<sup>9,20,21</sup>. La prueba de Chaimowitz, que permite explorar este segmento, ha documentado que el aclaramiento de agua libre es significativamente

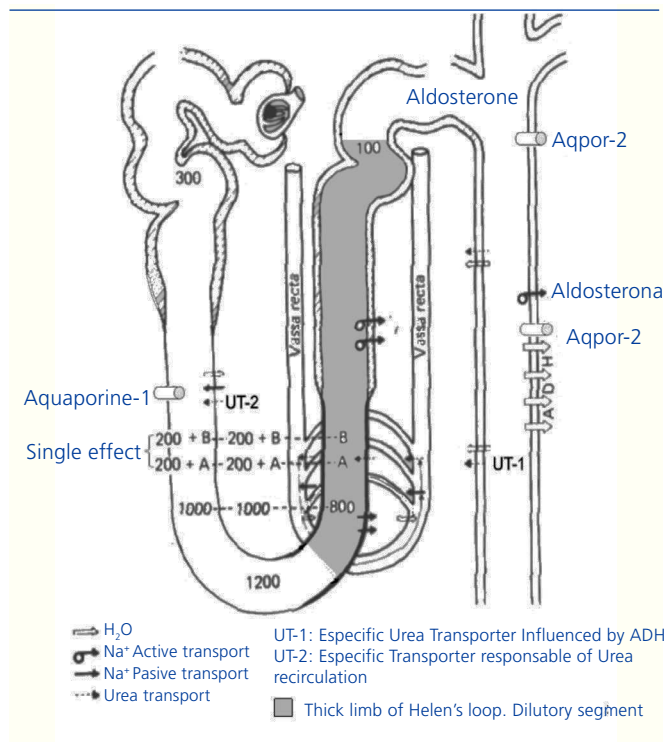
menor en los muy ancianos en comparación con los jóvenes: 6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> frente a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente ( $p = 0,01$ ). El mismo fenómeno, expresado como reabsorción de sodio, ha mostrado que en los muy ancianos la reabsorción local de sodio fue significativamente menor en comparación con la lograda por los jóvenes: 75 frente al 85%, respectivamente ( $p = 0,04$ ). Estudios realizados en ratas ancianas han documentado una reducción significativa en el número de cotransportadores NKCC2 en comparación con ratas jóvenes<sup>13,22,23</sup>. En cuanto a la máxima capacidad tubular de dilución, otro de los parámetros que la prueba de Chaimowitz puede evaluar, se ha reportado que la misma está significativamente reducida en el muy viejo respecto del joven: 90 mOsm/l frente a 40 mOsm/l, respectivamente ( $p = 0,01$ )<sup>13</sup>. Esta particular disfunción del asa gruesa de Henle documentada en el muy anciano permite dar cuenta de una serie de fenómenos característicos del grupo anciano, tales como<sup>6,13,18,19</sup> (figura 1): un incremento en la excreción fraccional (EF) basal de sodio y cloro, con sus consecuencias clínicas: hipovolemia, hiponatremia secundaria a déficit de sodio a raíz de dietas hiposódicas y/o diuréticos, así como un aumento en la EF de magnesio (Mg) y calcio (Ca), en situaciones de expansión de volumen.

## FUNCIÓN TUBULAR DISTAL

La funcionalidad de este segmento se estudia mediante la prueba de furosemida, la cual, en definitiva, genera una discreta hipovolemia que estimula la liberación de aldosterona, la cual a su vez estimula la secreción de potasio y protones en este segmento. En esta prueba se observó que la EF basal de potasio (preinfusión de furosemida) no fue significativamente diferente entre el grupo joven y muy anciano, mientras que la EF de potasio (EFK) promedio postinfusión de furosemida fue significativamente más baja el grupo muy anciano en comparación con el grupo joven: 27% (muy anciano) frente al 35% (joven) ( $p = 0,04$ ), alcanzando el grupo muy viejo este pico de excreción más tardíamente en comparación con el grupo joven: 120 minutos frente a 30 minutos, respectivamente. Los valores de aldosteronemia (postinfusión de furosemida) fueron paradójica y significativamente más elevados en el grupo muy anciano en comparación con el grupo joven: 113 ng/dl frente a 70 ng/dl ( $p < 0,001$ ), pese a la menor excreción de potasio observada en los muy ancianos, lo que ofrece la idea de la existencia de una suerte de resistencia a la aldosterona<sup>24</sup>. El manejo tubular del potasio (medido como EFK y gradiente transtubular de potasio: GTTK) en situación basal, no mostró diferencias significativas entre el grupo muy viejo y el grupo joven, pese a la existencia de un filtrado glomerular significativamente más bajo en los muy ancianos: EFK: 10% frente a 8% y GTTK: 4 frente a 4, respectivamente ( $p = \text{NS}$ )<sup>25</sup>.

Figura 1

Representación de la nefrona. La zona sombreada corresponde al asa ascendente de Henle, cuya función disminuye en la vejez.



(Gentileza del Prof. Dr. Juan Florencio Macías Núñez).

Este hallazgo explica la facilidad con que este grupo desarrolla hiperpotasemia<sup>26,27</sup>. La prueba de furosemida mostró también que las excreciones fraccionales promedio de sodio y cloro postinfusión de furosemida fueron significativamente más bajas en el grupo muy anciano en comparación con el grupo joven: EFNa: 5,5% (muy ancianos) frente al 8% (joven) y la EF de cloro: 8% (muy anciano) frente al 13% (joven) ( $p < 0,05$ ). Dado que esta prueba estimula la pérdida de sodio y cloro a partir de la inhibición de su reabsorción en el asa gruesa de Henle, el menor incremento de la soduria y cloruria en el muy anciano respecto del joven podría explicarse por estar ya basalmente reducida la reabsorción de estas sustancias en el asa gruesa de Henle (sitio de bloqueo por parte de la furosemida) a raíz del proceso de senescencia<sup>24</sup>.

En cuanto a la evaluación de la acidificación distal, no se halló diferencia significativa ni en los valores basales

ni en los valores pico de pH urinario entre ambos grupos; sin embargo, sí difirieron ambos grupos en el tiempo al cual alcanzaron cada uno la máxima acidificación postinfusión de furosemida: 120 minutos en el grupo joven y 300 minutos en el grupo muy anciano.

Esta diferente respuesta a la furosemida en lo que concierne al manejo tubular distal del potasio (respuesta de menor magnitud y más lenta) y del protón (respuesta de igual magnitud, pero más lenta) en el muy anciano, tal vez se deba a que cada una de estas respuestas al diurético depende de distintos grupos celulares: principales e intercalares A, respectivamente.

Con respecto al manejo tubular de la urea, se ha documentado que la excreción fraccional de urea (EFU) en los muy ancianos sanos, tanto en estado de contracción de volumen como en estado de expansión, fue significativamente mayor que la alcanzada por el grupo joven: 40% frente al 24% ( $p = 0,017$ ) y 65% frente al 53% ( $p = 0,04$ ), respectivamente. Se ha documentado una reducción en el número de canales de urea (UT1) en el túbulo colector de ratas muy ancianas, lo cual podría sugerir que el aumento senil en la excreción de urea tal vez se deba a una menor reabsorción de urea en el túbulo distal<sup>23</sup>. Este aumento en la excreción urinaria de urea documentado en el muy anciano podría ser uno de los factores que expliquen, en parte, la hipouremia, la hipotonicidad medular y la nocturia (diuresis osmótica), características del anciano<sup>13,18,28</sup>.

Finalmente, en cuanto a la evaluación de la capacidad de concentración urinaria (mediante la prueba de restricción hídrica de 16 horas) se documentó una osmolaridad urinaria significativamente menor en el grupo muy anciano (690 mOsm/l) respecto del joven (980 mOsm/l) ( $p = 0,03$ ). Esto ha sido interpretado como consecuencia de la hipotonicidad medular propia del anciano<sup>4</sup>, la cual, como hemos descrito, sería consecuencia fundamentalmente de la disfunción senil del asa ascendente gruesa de Henle<sup>5,29</sup>.

## CONCLUSIÓN

La fisiología renal del muy anciano sano, salvo por algunos aspectos de la función túbulo-intersticial proximal, se encuentra disminuida respecto de la que caracteriza al joven, lo que permite explicar gran parte de las alteraciones del medio interno que frecuentemente se observan durante la práctica geriátrica.

## Puntos clave

La fisiología renal del muy anciano sano posee en comparación con la del joven:

1. Similar producción de eritropoyetina, reabsorción tubular proximal de sodio y manejo tubular del fósforo y ácido úrico.
2. Reducción en el filtrado glomerular, reserva renal, reabsorción de sodio, cloro, agua, urea, calcio y magnesio (estas últimas en situación de expansión).
3. Reducción en la secreción tubular de potasio y capacidad de dilución urinaria.
4. Patrón tubular de manejo neto de la creatinina distinto entre el muy anciano y el joven, por diferencias en la secreción/reabsorción de la misma.
5. Acidificación tubular distal enlentecida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López Novoa JM, Paz Bouza JI, González Sarmiento R, Macías Núñez JF. Biología del envejecimiento. In: Macías Núñez JF, Guillén Llera F, Ribera Casado JM (eds.). Geriatría desde el principio. Barcelona: Glosa; 2000. p. 15-38.
2. Forciea M. Biology of Aging. In: Forciea MA, Lavizzo-Mourey R, Schwab E (eds.). Geriatrics secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2000. p. 7-9.
3. Musso CG, Núñez JF. Feed-back between geriatric syndromes: general system theory in geriatrics. *Int Urol Nephrol* 2006;38(3-4):785-6.
4. Hilbrands L, Artz M, Wetzel FM, Koene RAP. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney International* 1991;40:1171-6.
5. Schück O. Examination of kidney function. Boston: Martinus Nijhoff Publisher; 1984.
6. Musso CG. Geriatric nephrology and the "nephrogeriatric giants". *Int Urol Nephrol* 2002;34:255-6.  
(●●●) Artículo original sobre el tema.
7. Zhou X, Laszik Z, Silva F. Anatomical changes in the aging kidney. In: Macías Núñez JF, Cameron S, Oreopoulos D (eds.). The aging kidney in health and disease. New York: Springer; 2008. p. 40-54.
8. Zhou X, Saxena R, Liu Z, Vaziri ND, Silva F. Renal senescence in 2008: progress and challenges. *Int Urol Nephrol* 2008;40:823-39.
9. Rennke H, Denker B. Renal Pathophysiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994.
10. Musso CG, Michelángelo H, Vilas M, Reynaldi J, Martínez B, Algranati L, et al. Creatinine reabsorption by the aged kidney. *Int Urol Nephrol* 2009;41(3):727-31.  
(●●●) Artículo original sobre el tema.
11. Matos P, Duarte-Silva M, Drukker A. Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney. *Pediatr Res* 1998;44(5):639-41.
12. Sjöström PA, Odland BG, Wolgast M. Extensive tubular secretion and reabsorption of creatinine in humans. *Scand J Urol Nephrol* 1988;22:129-31.
13. Musso CG, Fainstein I, Kaplan R, Macías Núñez JF. Tubular renal function in the oldest old. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2004;39(5):314-9.  
(●●●) Artículo original sobre el tema.
14. Bosch J. Renal reserve: a functional view of glomerular filtration rate. *Semin Nephrol* 1995;15(5):381-85.
15. Musso CG, Reynaldi J, Imperiali N, Algranati L, Oreopoulos DG. Inhibition of renal reserve in chronic renal disease. *Nephroprotection* 2007; 2 (electronic journal).
16. Musso CG, Reynaldi J, Martínez B, Pierángelo A, Vilas M, Algranati L. Renal reserve in the oldest old. *Int Urol Nephrol* 2011;43(1):253-6.  
(●●●) Artículo original sobre el tema.
17. Musso CG, Musso CA, Joseph H, De Miguel R, Rendo P, Gonzalez E, et al. Plasma erythropoietin levels in the oldest old. *Int Urol Nephrol* 2004;36(2):259-62.  
(●●●) Artículo original sobre el tema.
18. Musso CG, Macías Núñez JF. Renal physiology in the oldest old: the Sphinx remakes her question. *Internat Nephrol Urol* 2005;37(3):653-4.
19. Musso CG, Álvarez Gregory J, Macías Núñez JF. Renal acidification, calcium, phosphate, and magnesium. In: Macías Núñez, Cameron S, Oreopoulos D (eds.). Renal ageing in health and disease. New York: Springer; 2008. p. 155-71.  
(●●) Revisión sobre el tema.
20. Macías Núñez JF, García Iglesias C, Bondía Román A, Rodríguez Combes JL, Corbacho Becerra L, Taberner Romo JM, et al. Renal handling of sodium in old people: a functional study. *Age and ageing*, 1978;7:178-81.
21. Vander A. Fisiología renal. México: Interamericana-McGraw-Hill; 1993.
22. Musso CG, López Novoa JM, Macías Núñez JF. Manejo de agua y sodio por el riñón senescente. Interpretación de las técnicas para su estudio funcional. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2005;40(2):114-9.  
(●●●) Artículo original sobre el tema.

23. Musso CG, Macías-Núñez JF. Dysfunction of the thick loop of Henle and senescence: from molecular biology to clinical geriatrics. *Int Urol Nephrol* 2011;43(1):249-52.  
(••) Revisión sobre el tema.
24. Musso CG, Reynaldi J, Vilas M, De Miguel R, Imperiali N, Algranati L. Fractional excretion of K, Na and Cl following furosemide infusion in healthy, young and very old people. *Int Urol Nephrol* 2010;42(1):273-7.  
(•) Artículo original relacionado con el tema.
25. Musso CG, Miguel R, Algranati L, Farias Edos R. Renal potassium excretion: comparison between chronic renal disease patients and old people. *Int Urol Nephrol* 2005;37(1):167-70.
26. Lacy C, Armstrong, Goldman M, Lance L. Enalapril. In: *Drug information handbook International*. Hudson: Lexi-comp.; 2000. p. 526-9.
27. Lacy C, Armstrong, Goldman M, Lance L. Losartan. In: *Drug information handbook International*. Hudson: Lexi-comp.; 2000. p. 926-8.
28. Musso CG, Cáceres J, Peralta M, Luque K, Varela F, Farias E, et al. Fractional excretion of urea in severely dehydrated elderly with dementia. *Electron J Biomed* 2005;1:32-5.
29. Macías Núñez JF. The normal ageing kidney-morphology and physiology. *Rev Clin Gerontol* 2008;18:176-97.  
(••) Revisión sobre el tema.