

ENVEJECIMIENTO PULMONAR

E. Rodríguez, J. Bugés y J. Morera*

Servicio de Medicina Interna.
Hospital de L'Esperit Sant. Sta. Coloma de Gramenet (Barcelona) y
* Servicio de Neumología.
Hospital Germans Trías i Pujol. Badalona (Barcelona).

Introducción

En la primera década de la vida, el pulmón adquiere un rápido desarrollo estructural y fisiológico, proceso que de manera más lenta alcanza su máximo en la 2.^a década¹. Entre la 3.^a y la 4.^a décadas, el aparato respiratorio, al igual que el resto del organismo, está sometido a un proceso de envejecimiento, que se acompaña de diversas manifestaciones anatómicas, histológicas y funcionales. Todo esto se debe tener presente en el manejo de las enfermedades respiratorias que se desarrollan en el anciano, cuya incidencia va en aumento conforme avanza la edad. No obstante, el envejecimiento normal pulmonar contribuye en menor grado al progresivo declive funcional respiratorio que otros factores más responsables como son el hábito tabáquico, la contaminación ambiental, las infecciones respiratorias recurrentes y las respuestas inmunitarias alteradas.

El definir los cambios fisiológicos respiratorios que ocurren con la edad es difícil, ya que la mayoría de los estudios son transversales y comparan segmentos heterogéneos de población de diferentes edades, que ponen en duda la validez de sus conclusiones, ya que el grupo de mayor edad habrá superado una serie de enfermedades y habrá estado expuesto a multitud de noxas ambientales que aún no habrán afectado a los sujetos más jóvenes. Los estudios longitudinales son muy escasos, onerosos y difíciles de realizar, pues requieren un seguimiento periódico de grupos homogéneos de individuos, con estudios funcionales a intervalos regulares. Las conclusiones de los pocos estudios longitudinales publicados, sugieren que los cambios del aparato respiratorio con la edad son poco importantes y en algunos aspectos parecidos a los que ocurren en el enfisema pulmonar. De ahí la utilización incorrecta del término "enfisema senil" para describir alguna de las características del pulmón del anciano. Lo cierto es que, aunque algunos cambios pulmonares asociados con la edad son cualitativamente similares a los observados en el enfisema, no se debe concluir que el enfisema pulmonar sea una consecuencia propia del envejecimiento.

Cambios estructurales

Afectan a la anatomía y a la histología del aparato respiratorio, formado por las vías aéreas extrapulmonares y el parénquima pulmonar y a las del aparato extrarrespiratorio, formado por la caja torácica, músculos respiratorios y sistema vascular.

Aparato respiratorio

Vías aéreas extrapulmonares. Conforme aumenta la edad, los cambios más importantes en las vías respiratorias altas radican en la tráquea, que aumenta su rigidez por la calcificación de los cartílagos traqueales². El área de la sección traqueal aumenta con la edad y pasa de una media de 2,81 cm² a los 20 años hasta los 3,22 cm² a los 50 años³. El tejido traqueal y el de los grandes ejes bronquiales pierden la capacidad de retroceso elástico, aunque su repercusión sobre la función pulmonar es mínima.

A nivel de las vías respiratorias disminuye el número de los cilios y aumenta el tamaño de las glándulas mucosas bronquiales¹.

Parénquima pulmonar. A nivel del parénquima pulmonar, la mayor parte de los cambios estructurales tienen que ver con una modificación de las propiedades elásticas del pulmón. Al abrir la caja torácica de un anciano, se observa que los pulmones tienen una menor capacidad de retracción y que la longitud de los diferentes elementos tisulares pulmonares es mayor⁴. En condiciones normales, el pulmón posee un soporte interno formado por elementos tisulares conectivos radiales que se extienden de la pleura hacia el hilio pulmonar a través de los septos intersegmentarios e interlobares, elementos tisulares conectivos axiales que circundan a los conductos y sacos alveolares y cruces fibrosos, distribuidos en todo el tejido pulmonar, que conectan los elementos radiales y axiales⁵. Estos elementos conectivos están formados por fibras de elastina, fibras colágenas y proteoglicanos producidos por los fibroblastos⁵. Algunos autores han mostrado que en la vejez, hay un aumento de la concentración de elastina a

Arch Bronconeumol 1991; 27:71-77

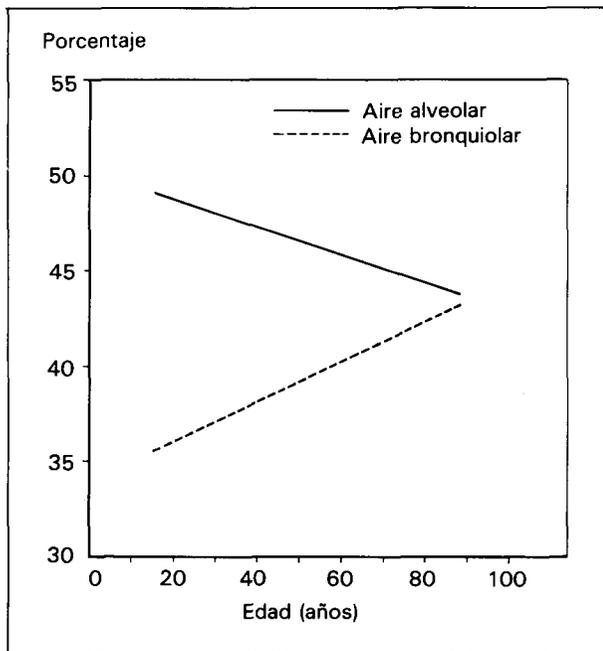
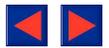


Fig. 1. Cambios en la proporción de aire alveolar y bronquiolar conforme a diferentes edades (Modificado de Thurlbeck M et al 1975¹⁷).



Fig. 2. Radiografía de tórax (perfil), de un sujeto de 80 años con función pulmonar normal. Se observa cifosis dorsal importante, con aumento del diámetro torácico anteroposterior y disminución del diámetro vertical.

nivel pleural y septal⁶, mientras que la concentración de elastina y colágeno en mg/cm^3 de parénquima pulmonar insuflado y fijado no se modifica con la edad⁷. Por el contrario, diversas macromoléculas denominadas glicosaminoglicanos, que forman parte de los proteoglicanos de los fibroblastos y que caracterizan sus propiedades mecánicas y de intercambio iónico, se modifican con la edad pese a estudios *in vitro* contradictorios⁸. Así, con electroforesis tridimensional se han observado variaciones en las concentraciones de dermatín-sulfato, heparín-sulfato y condroitín-6-sulfato en los tejidos alveolar, pleural y vascular, siendo el triple su valor en el viejo respecto al sujeto joven⁹. La alteración estructural principal reside en modificaciones de la localización y orientación de las fibras conectivas con cambios intra e intermoleculares en las fibras de elastina, que producen una disminución de la elasticidad, y en las fibras de colágeno, que modifican las fuerzas tensoras¹¹. También hay una alteración en el movimiento en espiral del tejido colágeno, dispuesto helicoidalmente en condiciones normales¹². Por otro lado, las fibras elásticas situadas alrededor de las vías aéreas más distales y sacos alveolares cambian en su localización y orientación, y se adelgazan¹⁰. En consecuencia, los bronquiolos respiratorios y conductos alveolares se agrandan, los alveolos son menos profundos, se aplanan y aparecen fenestraciones en las paredes alveolares¹³⁻¹⁶. La disminución del volumen alveolar y el aumento de la distancia interalveolar, originan un aumento del volumen a nivel de los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares, citado por algunos autores como "ductectasia"¹⁷. Se ha calculado que se pierden $2,7 \text{ m}^2$ de superficie alveolar

cada 10 años, y que de los 75 m^2 en la juventud se descende hasta los 60 m^2 en el sujeto sano de 70 años^{13,17}. Otros estudios han demostrado que no disminuye el número total de alveolos, pero sí la superficie por alveolo¹⁸. La fracción volumétrica del aire alveolar representa el 50 % del total del aire en las vías aéreas del joven y casi el 40 % en las del anciano¹⁹ (fig. 1).

Aparato extra-respiratorio

Aparato de sostén. El progreso de la edad modifica las características de la caja torácica, en sus componentes óseos y articulares y también las características del aparato muscular respiratorio, ya sea el principal o el accesorio. Las variaciones en el peso corporal pueden agravar algunos de estos cambios.

A nivel de la caja torácica, se observa una decalcificación osteoporótica de los arcos costales, con calcificación de los cartílagos costales y cambios artrósicos a nivel de las articulaciones costo-vertebrales. El tórax adopta una disposición "en tonel" con aumento del diámetro ántero-posterior y disminución del diámetro vertical, por aumento progresivo de la cifosis dorsal debida a la progresión de los cambios degenerativos a nivel de los discos intervertebrales y disminución de la altura de los cuerpos vertebrales^{18,20-22}. De los individuos con edad superior a los 75 años, el 70 % sufren cifosis dorsal^{18,20} (fig. 2). El resultado final de estas alteraciones es que el tórax se hace más rígido y sus movimientos pierden flexibilidad.



Las alteraciones a nivel de la musculatura respiratoria son menos llamativas. En sujetos sanos sin malnutrir, la masa muscular a nivel diafragmático es similar a la de los sujetos más jóvenes, a igualdad de peso. Se ha comprobado una ligera disminución del tono muscular abdominal, que puede representar un déficit funcional si se requiere la musculatura respiratoria accesoría^{4, 23}.

En cuanto al peso corporal, se ha observado que tanto la masa corporal como la producción y el contenido graso aumentan con la edad⁴. Si ello da lugar a una obesidad importante, disminuyen tanto el volumen de reserva espiratorio como la capacidad pulmonar total.

Cambios vasculares. La circulación pulmonar constituye un sistema de baja presión, al contrario que la circulación sistémica. Por ello, los cambios arterioescleróticos propios de la edad son mínimos a nivel de las arterias pulmonares del anciano⁴. Los estudios isotópicos de la circulación pulmonar en ancianos encuentran una distribución homogénea del contraste, similar a la de los sujetos jóvenes²⁴. Lo que sí se ha observado es un aumento de la capa íntima, por aumento del tejido fibroso y una disminución moderada de los vasos sanguíneos más periféricos²⁵. La circulación bronquial también puede presentar algunas de estas alteraciones, pudiendo contribuir, hipotéticamente, a las alteraciones del parénquima pulmonar por isquemia⁴. Finalmente, en algunos casos se ha observado una disminución de la respuesta vasoconstrictora frente a la hipoxia ligada al envejecimiento⁴.

Cambios funcionales

En la ancianidad se producen modificaciones en diversos componentes del funcionalismo pulmonar, que se analizan individualmente a continuación:

Elasticidad pulmonar

La elasticidad del tejido pulmonar depende en primer lugar de las fibras de elastina que rodean a las paredes alveolares, bronquiolos y capilares pulmonares y en segundo lugar, y en menor proporción, de las fibras de colágeno. Con la edad, aumenta la capacidad de distensión pulmonar debido a las alteraciones ya descritas a nivel del soporte conectivo formado por las fibras de elastina, fibras de colágeno y proteoglicanos⁵⁻¹². Estas mismas alteraciones del tejido de soporte conectivo se suman a las alteraciones observadas a nivel de los alveolos, que se aplanan y adelgazan, con la aparición progresiva de "fenestraciones" en sus paredes^{10, 13-16}. Los conductos alveolares y los bronquiolos respiratorios aumentan su diámetro y además la capa de surfactante alveolar se altera en su composición lipídica²⁶. El resultado final, es una disminución en la presión transpulmonar (Pst)^{21, 26-29}. Se ha comprobado que la disminución de la Pst es aproximadamente de 0,25 cm H₂O por cada año³⁰, y tam-

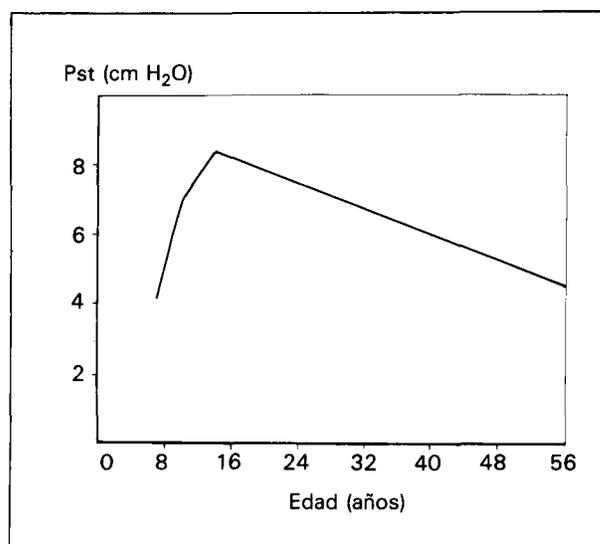


Fig. 3. Efecto de la edad sobre la presión de retroceso elástico pulmonar (Pst). (Modificado de Davies B et al¹³).

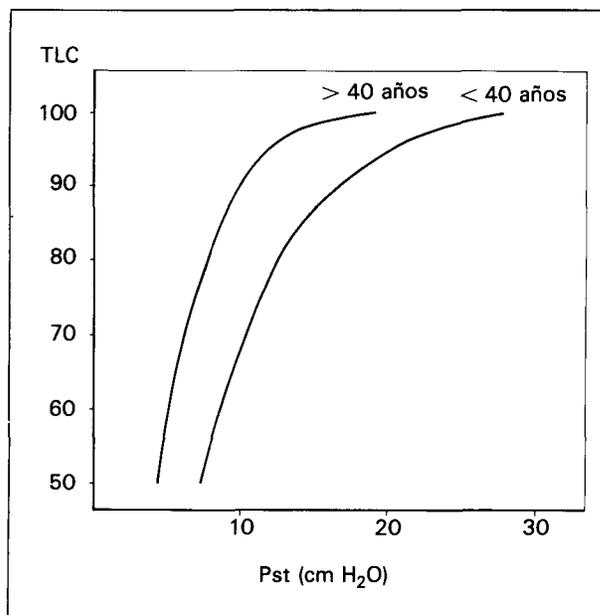


Fig. 4. Efecto de la edad sobre las curvas de presión-volumen. TLC: Capacidad pulmonar total. Pst: Presión de retroceso elástico pulmonar. (Modificado de Fowler RW 1985³⁷).

bién se ha constatado que esta disminución es más acentuada a volúmenes pulmonares elevados^{18, 27} y menos marcada a volúmenes bajos, por debajo de la FRC³¹ (figs. 3 y 4). Esta disminución no es uniforme en todo el territorio pulmonar ya que existe un componente que depende de la gravedad y hace que la disminución de la Pst sea más acusada en las zonas apicales del pulmón³².

Otro componente elástico que se altera con la edad es la compliance de la caja torácica, que disminuye con la vejez debido a las alteraciones del aparato de sostén antes descritas^{18, 20-22}. A los 60 años, el sistema

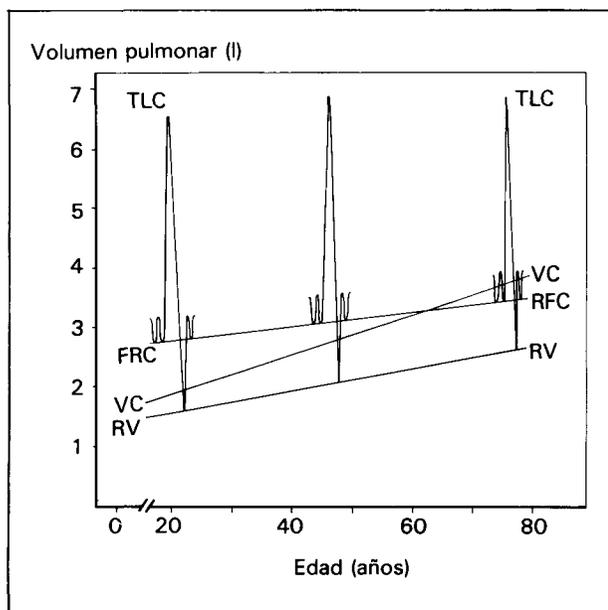


Fig. 5. Cambios en los volúmenes pulmonares con la edad. TLC: Capacidad pulmonar total. FRC: Capacidad residual funcional. VC: Volumen de cierre. RV: Volumen residual. (Modificado de Pack AI et al 1988¹⁸).

osteoarticular es un 20 % más elástico que a los 80 años y se sabe que el anciano utiliza un 40 % más de energía en mover el tórax que el individuo joven^{18, 21}.

Volumen de cierre

Cuando el individuo espira el aire hasta el nivel del RV, las vías aéreas de algunas regiones pulmonares ya se han cerrado por colapso y no contribuyen a los cambios de volumen²⁷. Este fenómeno no es uniforme, depende de la capacidad de retroceso elástico y, como ya se ha citado antes, está condicionado por la gravedad. Las primeras vías en cerrarse son las vías aéreas pequeñas, en las que la capacidad de retroceso elástico y su colapsabilidad dependen de su soporte externo. El volumen pulmonar en el que las vías aéreas pequeñas se cierran es el volumen de cierre. En el anciano, la disminución del retroceso elástico origina una resistencia menor al colapso espiratorio de las vías aéreas pequeñas, que se cierran de un modo prematuro^{12, 18, 21, 27, 28, 31, 32}. Con la edad, la Pst a la que se colapsan las vías aéreas, es superior a la del sujeto joven³³. Por encima de los 40 años, los bronquiolos menores de 2 mm de diámetro muestran una disminución significativa de su calibre, lo que favorece su oclusión prematura³⁴. Otros factores que influyen en el cierre precoz de la vía aérea del anciano son los cambios en la composición lipídica del surfactante alveolar³⁵, y la migración del punto de igual presión (PIP) hacia la periferia que se sitúa, de manera precoz, en las vías aéreas pequeñas y da lugar a un atrapamiento aéreo²¹. El volumen pulmonar de cierre en el anciano es más manifiesto cuando la espiración se aproxima o incluso está por encima del nivel de la

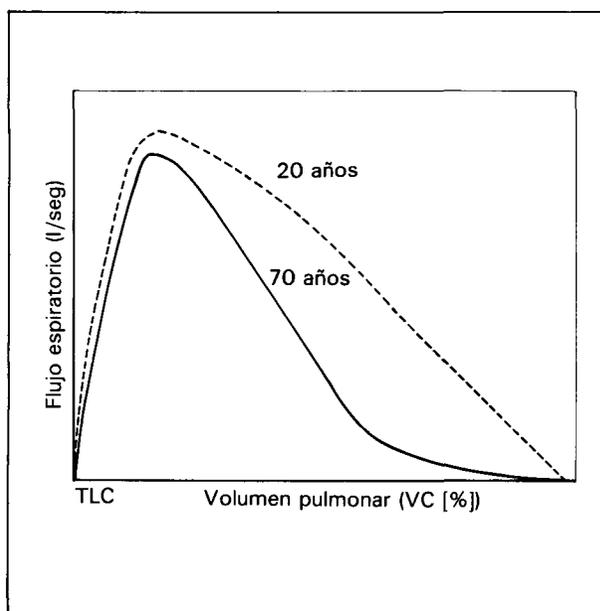


Fig. 6. Curvas máximas flujo-volumen en el sujeto joven y en el anciano. Las diferencias son significativas en volúmenes pulmonares inferiores al 30 % de la capacidad vital (VC). TLC: Capacidad pulmonar total. RV: Volumen residual. (Modificado de Pack AI et al 1988¹⁸).

capacidad residual funcional (FRC)²⁸, lo que nunca ocurre en el sujeto joven. A los 20 años aquél representa un 30 % de la TLC y se eleva al 60 % a los 80 años^{32, 36} (fig. 5).

Volúmenes pulmonares

La capacidad pulmonar total (TLC) suele permanecer estable a lo largo de la vida y si disminuye, es debido a la pérdida de estatura y a la disminución de la fuerza muscular inspiratoria^{18, 21, 27}. Algunos autores cifran la TLC a los 60 años en un 90 % de la de los 20 años²⁸. Lo que sí se altera con la vejez son las subdivisiones de los volúmenes pulmonares. Así la FRC aumenta por la pérdida de elasticidad de la pared torácica y su limitación a la expansión²⁷, aunque este aumento es de pequeña magnitud y bien tolerado³¹. De algún modo, la FRC está condicionada por el balance entre las fuerzas elásticas del pulmón y de la caja torácica al final de la espiración²⁷. El volumen residual (RV) también aumenta con la edad debido al cierre precoz de las vías aéreas pequeñas por la disminución del retroceso elástico pulmonar, la disminución de la fuerza muscular y la rigidez de la caja torácica¹⁸. Algunos autores han detectado un aumento en el 50 % del RV al pasar de la 2.ª a la 7.ª décadas¹³. Por ello, también se eleva la relación RV/TLC³¹.

Flujo espiratorio

Con la edad, hay un descenso discreto del \dot{V}_{max} (fig. 6). Este descenso obedece a la disminución del retroceso elástico pulmonar. Las vías aéreas intraparenquimatosas situadas por encima del PIP dependen de las estructuras elásticas para su soporte, por lo que



el anciano, durante la espiración, disminuye el calibre de las vías aéreas y aumenta la Raw. El hecho de que el descenso del \dot{V}_{max} sea más manifiesto a volúmenes pulmonares inferiores al 30 % de la capacidad vital, responde al aumento de longitud de todas las estructuras elásticas y a la relativa preservación de la sección transversal de las vías aéreas a volúmenes pulmonares altos^{18, 27}. El traslado precoz del PIP hacia la periferia, también colabora al descenso del \dot{V}_{max} . En sujetos jóvenes, el PIP se mantiene en bronquios lobares o segmentarios hasta que se espira el 75 % de la V.C., y entonces migra hacia las vías aéreas pequeñas. En el viejo, el PIP migra precozmente³⁷, produciendo un atrapamiento aéreo distal y aumentando el volumen de cierre²⁷. A nivel funcional, la disminución del FEV₁ es superior a la de la FVC³⁸⁻⁴⁰, que puede incluso permanecer estable¹³. Se ha calculado que la disminución anual de FEV₁ a partir de los 25 años oscila entre los 12,5 y los 25 ml/año^{4, 27, 31}. Por encima de los 65 años, el descenso se ha cifrado en 35 ml/año³¹. La relación FEV₁/FVC puede disminuir un 2 % cada diez años⁴ y pasar del 85 % a los 20 años hasta el 73 % a los 65²¹, lo que también traduce la disminución del \dot{V}_{max} .

Capacidad de difusión

Al avanzar la edad, se reduce el área de la superficie alveolo-capilar por pérdida de la estructura alveolar y aumento de la distancia inter-alveolar¹³⁻¹⁸, con lo que disminuye el factor de transferencia para el CO por afectación del componente de la membrana alveolo-capilar y disminución de su permeabilidad⁴¹. Agravan estos hechos la disminución de capilares sanguíneos pulmonares²⁸, los desarreglos de la \dot{V}/\dot{Q} en las unidades pulmonares y la disminución del gasto cardíaco conforme avanza la edad³¹. La disminución de la DL_{CO} se ha cifrado en 0,20 a 0,25 ml/año en los varones, y 0,12 a 0,15 ml/año en las mujeres^{4, 41}.

Intercambio gaseoso

Los mecanismos homeostáticos mantienen los valores de pH y de PCO₂ arteriales entre límites normales a lo largo de toda la vida. La PCO₂ se mantiene gracias al aumento de la ventilación/minuto con la edad²⁷ y a que disminuye el valor del metabolismo energético por disminución de la masa muscular^{18, 42}. En lo que respecta a la PO₂ arterial, desciende en el anciano por varios mecanismos (fig. 7): El aumento del espacio muerto, la combinación del cierre precoz de la vía aérea y la disminución del retroceso elástico pulmonar, dan lugar a alteraciones de la relación \dot{V}/\dot{Q} , con un aumento del gradiente A-a de O₂^{41, 43-45}. Por otro lado, otros factores que contribuyen al descenso de la PO₂ son la disminución del gasto cardíaco y de la DL_{CO} con la senectud^{41, 46}. Se ha calculado que la PO₂ arterial desciende una media de 0,42 mmHg cada año, hasta los 75 mmHg en la séptima década^{40, 45}, aunque por las características conocidas de la curva de disociación de la oxihemoglobina, el aporte tisular de O₂ se mantiene satisfactoriamente⁴.

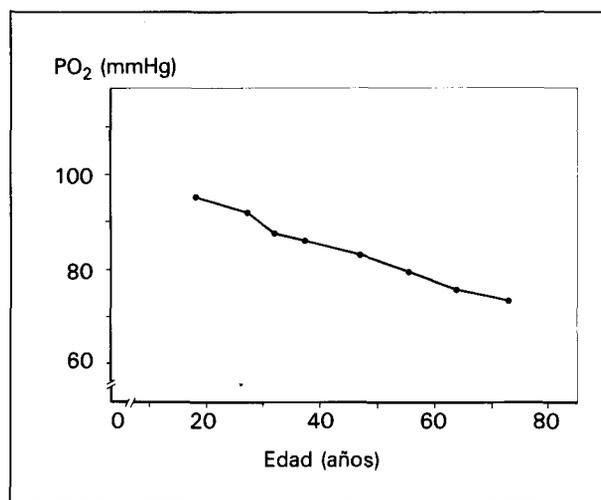


Fig. 7. Descenso de la PO₂ arterial con la edad (Modificado de Sorbini CA et al 1968⁴⁶).

Control ventilatorio

El control de la ventilación sufre cambios con la edad, debido a las alteraciones de la percepción sensorial y del proceso neuronal central, a la rigidez de la caja torácica y al menor rendimiento neuromuscular inspiratorio por déficit en la contracción isométrica muscular^{18, 47}, hecho constatado con los descensos de la presión inspiratoria máxima²¹. La respuesta de los quimiorreceptores centrales y periféricos frente a la hipoxia y la hipercapnia desciende con la edad^{48, 49} hasta valores del 50 % respecto al adulto sano^{49, 50} (fig. 8).

Alteraciones de los mecanismos de defensa

Las infecciones del trato respiratorio constituyen una de las patologías infecciosas agudas más frecuentes en la población geriátrica, con una tasa elevada de morbilidad y mortalidad⁵¹⁻⁵⁵. El 80 % de los pacientes

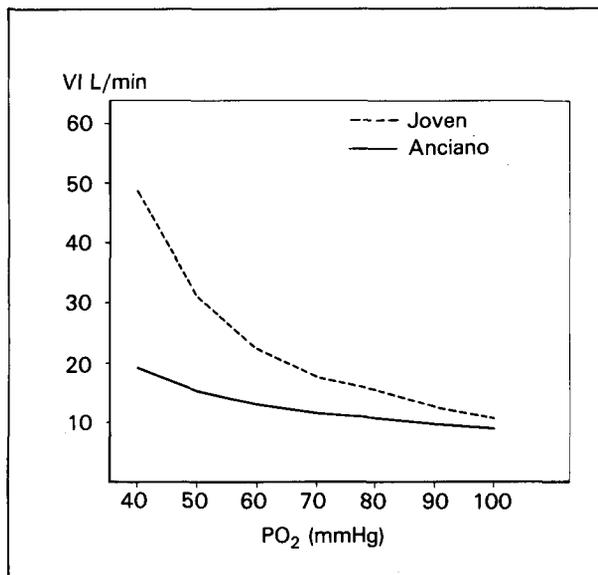


Fig. 8. Respuesta ventilatoria frente a la hipoxia progresiva en el sujeto joven y en el anciano. (Modificado de Kronenberg et al 1973⁴⁸).



geriátricos que presentan una neumonía, requieren ingreso hospitalario y el 70 % de las muertes por neumonía, acontecen en dicha población geriátrica⁵³.

La tasa de mortalidad por 100.000 habitantes en la ciudad de Barcelona durante el año 1987 por neumonía para el grupo de menos de 1 año fue 21,7, entre 25-34 años del 0,4, entre 55-64 años del 10,1, entre 65-74 años del 25,8, y en el grupo mayor de 75 años del 159,3⁵⁵.

Las circunstancias que dan lugar en la vejez a una mayor prevalencia y gravedad de las enfermedades infecciosas respiratorias, se deben a las alteraciones existentes en los mecanismos de defensa del aparato respiratorio, secundarios al propio proceso de envejecimiento y a las enfermedades concomitantes, que con frecuencia se asocian en el individuo geriátrico (insuficiencia renal, accidentes vasculares cerebrales, desnutrición, diabetes, EPOC, neoplasias, etc)^{53, 56-62}.

En el anciano se ha observado una disminución de la fibronectina presente en la faringe, lo que crea un aumento en la colonización por bacilos gramnegativos^{53, 56-60}. Si a esto añadimos que con la vejez hay alteraciones en los mecanismos que previenen las microaspiraciones (trastornos de la deglución, de la conciencia, etc), se explicaría la elevada incidencia de procesos neumónicos ocasionados por BGN^{53, 58}.

La frecuencia de las deformidades de la caja torácica en el anciano, junto con la disminución de la fuerza a nivel de la musculatura, ocasionan que el reflejo de la tos pierda gran parte de su efectividad^{53, 56, 61}. El mecanismo de aclaramiento mucociliar, constituye otra de las funciones que puede sufrir trastornos, como consecuencia del proceso de envejecimiento^{53, 61, 62}. Dicho mecanismo puede verse reducido en mayor cuantía, si además existen otras circunstancias acompañantes como broncopatías, alcoholismo, tabaquismo, desnutrición, hipoxia, uremia, edema alveolar y acidosis^{56, 62}.

En el individuo anciano se ha observado una disminución tanto en la respuesta inmunológica de tipo celular como en la humoral: cambios cualitativos de los linfocitos T en la sangre periférica, respuesta disminuida frente a ciertos antígenos de los linfocitos T *in vitro*, disminución de las reacciones de hipersensibilidad cutánea, disminución de las linfoquinas producidas por los linfocitos y respuesta disminuida en la producción de anticuerpos frente a nuevos antígenos. Estos cambios se han observado en los linfocitos periféricos, no existiendo datos con respecto a los localizados en el aparato pulmonar^{53, 61, 63-66}. Estos fenómenos se intensifican en presencia de uremia y malnutrición⁵³.

Existen datos que sugieren alteraciones cualitativas, en el funcionamiento de los leucocitos PMN en sangre periférica y en los macrófagos alveolares del anciano⁵³ y como ya se ha comentado, la actividad de los macrófagos se ve alterada en caso de hipoxia, malnutrición, edema alveolar y uremia⁵⁶. El empleo de fármacos, frecuentemente utilizados en el individuo geriátrico, como los corticoides, el ácido acetil salicílico y otros AINE, dan lugar a la inhibición en la

síntesis de prostaglandinas, y a alteraciones en la composición del moco, en la actividad de los cilios y en la respuesta inflamatoria del pulmón modificando el número y capacidad fagocítica de los macrófagos alveolares y la migración de los PMN^{56, 67, 68}.

Conclusión

Las causas definitivas que explican los mecanismos del envejecimiento pulmonar no se conocen y abarcarían a factores endógenos, carga genética, factores ambientales y exposición a tóxicos químicos¹². Quizás futuros estudios sobre el equilibrio proteasa-antiproteasa pulmonar arrojen nueva luz sobre el tema. Recientemente, se ha especulado sobre que el sistema antioxidante pulmonar dependa de un factor genético⁶⁹. De esta forma, ciertos individuos estarían protegidos frente a los elementos oxidantes proteolíticos del tejido conectivo procedentes del tabaco, industrias tóxicas e infecciones respiratorias de repetición. Ello explicaría el porqué los pulmones de ciertos individuos afrontan la senectud de forma más satisfactoria que otros.

Agradecimiento

A la Srta. A. Sánchez por su colaboración en la transcripción del manuscrito y a I. Caruncho por la elaboración de las ilustraciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sherrill DL, Camilli A, Lebowitz MD. On the temporal relationship between lung function and somatic growth. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:638-644.
2. Krumpe PA, Knudson RJ, Parsons G, Reiser K. The aging respiratory system. En: Mc Geokas ed. *The aging process*. Philadelphia Saunders Co. 1985; 143-175.
3. Gibelino S, Osmanliev DP, Watson A, Pride NB. Increase in tracheal size with age. Complications for maximal expiratory flow. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:784-787.
4. Ribera Casado TJ. Cambios morfológicos y funcionales del aparato respiratorio, atribuibles a la edad. Cap. I. En: JM Ribera Casado ed. *Clínicas geriátricas. Patología respiratoria en geriatría (Vol II)*. Ediciones Monterreina SA. Madrid: 1986; 11-18.
5. Weibel ER, Bachofer H. How to stabilize the pulmonary alveoli: Surfactant or fibers? *News Phys Sci* 1987; 2:72-75.
6. Pierce JA, Ebert RV. Fibrous network of the lung and its change with age. *Thorax* 1965; 20:469-476.
7. Andreotti L, Bussotti A, Cammeil ID et al. Connective tissue in aging lung. *Gerontology* 1983; 29:377-387.
8. Vogel KG, Pitcher DE. Sulfated proteoglycans produced by human lung fibroblast during *in vitro* cellular aging. *Eur J Cell Biol* 1982; 29:61-67.
9. Schmid K, Grundboech-Jusco J, Kimura A et al. The distribution of the glycosaminoglycans in the anatomic components of the lung and the changes in concentration of these macromolecules during development and aging. *Bioch Biophys Acta* 1982; 716:178-187.
10. Wright TT. Elastic tissue of normal and emphysematous lungs. *Am J Pathol* 1961; 39:355-363.
11. Hanle AJ, Crystal RG. The connective tissue of lung. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112:657-711.
12. Kent S. The aging lung. Part 1. Loss of elasticity. *Geriatrics* 1978; 11:124-132.

13. El aparato respiratorio. B. Davies. Principios y Práctica de la Medicina Geriátrica; 60-77.
14. Mauderly JL. Effect of age on pulmonary structure and function of immature and adult animals and man. *Fed Proc* 1978; 38:173-177.
15. Niewoehner DE, Kleinerman J. Morphologic basis of pulmonary resistance in the human lung and effects of aging. *J Appl Physiol* 1964; 36:412-418.
16. Pump KK. Emphysema and its relation to age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:5-13.
17. Thurlbeck WM, Angus GE. Growth and aging of the normal human lung. *Chest (suppl)* 1975; 67:3s-7s.
18. Pack AI, Millman RP. The Lungs in Later Life. En: Fishman AP Pulmonary diseases and disorders. 2nd ed. Vol. I. ed. Mc Graw-Hill Book Co: New York 1988; 79-90.
19. Nakamura T, Takizawa T, Morone T. Anatomic changes in lung parenchyma due to aging process. *Dis Chest* 1967; 4:518-524.
20. Edge JR, Millard JF, Reid L, Simon G. The radiographic appearance of the chest in persons of advanced age. *Br J Radiol* 1964; 37:769-774.
21. Peterson DD, Fishman AP. The lungs in later life. En: Fishman AP ed. Update: Pulmonary diseases and disorders. Mc Graw-Hill Book Co: New York 1982; 123-136.
22. Semine AA, Damon A. Costochondral ossification and aging in five populations. *Hum Biol* 1975; 47:101-116.
23. Arora NS, Rochester DF. Effects of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass thickness and area. *J Appl Physiol* 1982; 52:64-70.
24. Kronenberg RS, L'Hervey PO, Ponto RA. The effects of aging on lung perfusion. *Ann Intern Med* 1972; 76:413-421.
25. Culver BH, Buttler J. Alterations in pulmonary function. En: Andres R, Bierman E, Hazzard WR eds. Principles of geriatric medicine. Mc Graw-Hill Co: New York 1985; 280-287.
26. Niewoehner D, Kleinerman J, Liotta L. Elastic behavior of postmortem human lungs: effects of aging and mild emphysema. *J Appl Physiol* 1975; 39:943-949.
27. Knudson RJ. Aging of the respiratory system. *Curr Pulmonol* 1989; 10:1-24.
28. Aspects of applied physiology of the lung. Chapter 3. En: Bates D, Macklem PT, Christie RV. Respiratory function in disease. WB Saunders Co: Philadelphia 1971; 96-206.
29. Mahler DA, Rossiello R, Loke J. The aging lung. *Clin Geriatr Med* 1986; 2:215-225.
30. Turner JM, Mead J, Wohl ME. Elasticity of human lungs in relation to age. *J Appl Physiol* 1968; 25:664-671.
31. Efectos de la edad sobre la función pulmonar. En: Burrows B, Knudson RJ, Quan SF, Kettel LJ. eds. Enfermedades del aparato respiratorio. Ediciones Doyma SA: Barcelona. 1984; 56-60.
32. Brandstetter RD, Kazemi H. Effect of aging on normal lung. *Med Clin North Am*. 1983, Vol 67:419-431.
33. Holland J, Milic-Emili J, Macklem PT et al. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in elderly subjects. *J Clin Invest* 1968; 47:81-92.
34. Niewoehner DE, Kleinerman J. Morphologic basis of pulmonary resistance in the human lung and effects of aging. *J Appl Physiol* 1974; 36:412-418.
35. Gillett NA, Gerlach RF, Muggenburg BA et al. Relationship between collateral flow resistance and alveolar proces in the aging beagle dog. *Exp Lung Res* 1989; 15:709-719.
36. Anthonisen NR, Danson J, Robertson PC, Ross WRD. Airway closure as a function of age. *Resp Physiol* 1969; 8:58-65.
37. Fowler RW. Aging and lung function. *Age and Aging* 1985; 14:209-215.
38. Hurwitz JA, Liben A, Becklake MR. Lung function in young adults-evidence for differences in the chronological age at which various functions start to decline. *Thorax* 1980; 35:615-619.
39. Leblanc P, Ruff F, Milic-Emili J. Effects of age and body position on "airway closure" in man. *J Appl Physiol* 1970; 28:448-451.
40. Morris JF, Mosk A, Johnson LC. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:57-67.
41. Georges GA, Saumon G, Loiseau A. The relationship of age to pulmonary membrane conductance and capillary blood volume. *Am Rev Respir Dis* 1988; 117:1.069-1.078.
42. Tzankoff SP, Norris AH. Longitudinal changes in basal metabolism in man. *J Appl Physiol* 1978; 45:536-539.
43. Davis C, Campbell EJM, Ovenshanw P, Pride N. Importance of airway closure in limiting maximal expiration in normal man. *J Appl Physiol* 1980; 48:695-701.
44. Gibson GJ, Pride NB, O'Cain C, Quagliato R. Sex and age differences in pulmonary mechanics in normal nonsmoking subjects. *J Appl Physiol* 1976; 41:20-25.
45. Sorbini CA, Grassi V, Solinas E, Muesan G. Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration* 1968; 25:3-10.
46. Cleroux J, Giannattasio C, Bolla G et al. Decreased cardiopulmonary reflexes with aging in normotensive humans. *Am J Physiol* 1989; 257:H 961-H 968.
47. Peterson DD, Pack AI, Silage DA, Fishman AP. Effects of aging on the ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:387-391.
48. Kronenberg RS, Drage CN. Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypoxia with aging in normal men. *J Clin Invest* 1973; 42:1.812-1.819.
49. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Eng J Med* 1977; 297:92-97.
50. Dill DB, Hillyard SD, Miller J. Vital capacity, exercise performance and blood gases at altitude as related to age. *J Appl Physiol* 1980; 48:6-9.
51. LaForce FM. Lower respiratory tract infections. En: Simmons DH, ed. Current pulmonology. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc 1989:107-127.
52. Marfarlane JT, Finch RG, Ward MJ, Mourae AD. Hospital study of adult community acquired pneumoniae. *Lancet* 1982; 2:255-257.
53. Espósito AL. Bacterial pneumonia in the elderly. En: Pennington JE, ed. Respiratory infections: diagnosis and management. New York: Raven Press 1983:159-169.
54. Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. Libro Blanco. Estudio sociológico sobre las enfermedades respiratorias en España. Sociedad Española de Patología Respiratoria. Madrid: Ferrer Internacional 1984.
55. Àrea de Salut Pública de L'Ajuntament de Barcelona. Estadístiques de Salut. Mortalitat a la ciutat de Barcelona, 1987.
56. Agustí-Vidal A, Martínez JA, Mensa J, Torres Martí A. Infecciones del aparato respiratorio. En: Farreras Valenti P, Rozman C, eds. Medicina Interna. 11^{ava} ed. Barcelona, Ediciones Doyma, SA. 1988:737-754.
57. Reynolds HY. Pulmonary defense mechanisms to microbial infections. En: Fishman AP, ed. Pulmonary diseases and disorders. 2th ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company 1988:1.411-1.424.
58. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978; 64:564-568.
59. Reynolds HY. Normal and defective respiratory host defenses. En: Pennington JE, ed. Respiratory infections: diagnosis and management. New York: Raven Press, 1983:1-23.
60. Valenti WN, Trudell RG, Bently DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 1978; 298:1.108-1.111.
61. Herdan AM, Durmaskin SC, Weksler ME. Infección. En: Exton-Smith AN, Weksler ME, eds. Tratado de geriatría. Barcelona: Editorial Pediátrica 1988:82-91.
62. Wanner A. Clinical aspects of mucociliary transport. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:73-125.
63. Goodvin JS, Searles RP, Tung SK. Immunological responses of a healthy population. *Clin Exp Immunol* 1982; 48:403-410.
64. Makinodan T. Mechanism of senescence of immune response. *Fed Proc* 1978; 37:1.239-1.240.
65. Del Fraissy JF. Age related impairment of the *in vitro* antibody response in the human. *Clin Exp Immunol* 1980; 39:208-214.
66. Clot J, Chamasson E, Bouchier J. Age dependent changes of human blood lymphocyte subpopulations. *Clin Exp Immunol* 1972; 32:346-352.
67. Pennington JE. Bronchoalveolar cell response to bacterial challenge in the immunosuppressed lung. *Am Rev Resp Dis* 1977; 116:885-893.
68. Pennington JE. Quantitative effects of immunosuppression on bronchoalveolar cells. *J Infect Dis* 1977; 136:127-131.
69. Mittman C. Aging of the lungs: Speculation on the role of oxidants and proteases. *Exp Gerontol* 1986; 21:435-438.