

11244
2ej
2



Universidad Nacional Autónoma de México

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ



FACTORES NO INMUNOLOGICOS EN LA NEFROPATIA LUPICA.

Director de Tesis.
DR. PEDRO A. REYES LOPEZ

Director del Curso.
DR. MANUEL MARTINEZ LAVIN

Jefe de Enseñanza.
DR. IGNACIO CHAVEZ RIVERA

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA
Presenta el Doctor:
LACIDES PADILLA TOVAR



México, D. F.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

FACTORES NO INMUNOLOGICOS EN LA NEFROPATIA LUPICA

I.-	NEFROPATIA LUPICA.	
	INTRODUCCION.	1
	PATOGENIA.	8
II.-	FACTORES HEMODINAMICOS	14
III.-	PROSTAGLANDINAS Y RIÑON	20
IV.-	HIPOTESIS.	24
V.-	OBJETIVOS	24
VI.-	JUSTIFICACION	24
VII.-	MATERIAL Y METODOS.	26
VIII.-	RESULTADOS	33
IX.-	DISCUSION	38
X.-	BIBLIOGRAFIA.	42

El Lúpus Eritematoso Sistémico (L.E.S.) es una enfermedad crónica, de etiología desconocida, con participación multisistémica, que afecta con predilección mujeres en edad generativa y que tiene una prevalencia aproximada de 75/100,000 habitantes.

A principios de siglo varios autores⁽¹⁾, tenían conocimiento de la afección renal en el L.E.S., y desde ese entonces la literatura sobre el particular es muy amplia y se reconoce que la nefropatía lúpica es complicación frecuente de este padecimiento, presentándose clínicamente en el 40-75% de los pacientes por regla general en los primeros 5 años de su inicio. Al investigar su frecuencia en biopsias renales o autopsias, por estudios histopatológicos con microscopía de luz, su frecuencia alcanza hasta el 90%. Si empleamos técnicas más sofisticadas como la inmunofluorescencia o la microscopía electrónica, es posible demostrar alteraciones casi del 100% de los pacientes⁽²⁾.

La gran variabilidad clínica y morfológica de la nefropatía lúpica hizo difícil conocer su historia natural y establecer su clasificación clínico-histológica.

En los 50's Muehrcke publicó su experiencia en 33 pacientes con L.E.S. y describió formas moderadas y graves de la nefropatía lúpica en base a sus hallazgos con microscopía de luz en biopsias renales. Las formas moderadas se caracterizaron por "Glomerulitis membranosa local" y las graves por proliferación y depósitos de fibrina en la mem-

brana basal glomerular⁽³⁾.

En los 60's Pollak y Pirani, basados en los hallazgos histológicos por microscopía de luz de biopsias renales y autopsias en 87 pacientes con L.E.S. seguidos por un período de 7 meses a 8 años, clasificaron la nefropatía lúpica en 4 grupos: Riñón normal, glomerulitis lúpica, Glomerulonefritis lúpica activa y Glomerulonefritis lúpica membranosa⁽⁴⁾.

El primer sistema ordenado de clasificación de la nefropatía lúpica fue el propuesto por Baldwin en 1970, cuando al estudiar 56 pacientes con L.E.S., y afección renal, identificó 3 tipos distintos de esta nefropatía en biopsias renales por la microscopía de la luz, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica. Estas incluyeron: la nefritis lúpica proliferativa focal (PF), la nefritis lúpica proliferativa difusa (PD) y la nefritis lúpica membranosa, cada una con rasgos clínicos típicos y curso característico⁽⁵⁾.

La PF afecta menos del 50% de los glomerulos y los cambios consisten en inflamación, proliferación de células endoteliales y mesangiales, infiltración por polimorfonucleares, necrosis y depósitos fibrinoides. Las lesiones típicas en asa de alambre y medias lunas son hallazgos raros. Hay depósitos de inmunoglobulinas y los pacientes se presentan con proteinuria mínima y hematuria microscópica. El curso

se caracteriza por recurrencias intermitentes de la proteinuria y hematuria en asociación con exacerbaciones de la enfermedad en otros sistemas.

La PD se caracteriza por afección de casi todos los glomerulos. Muchas de las lesiones encontradas son semejantes a las vistas en la PF, pero las asas de alambre, medias lunas e inflamación intersticial son hallazgos prominentes. Los depósitos de inmunoglobulinas y complemento están siempre presentes y su curso es más serio que el de la PF, donde domina la proteinuria y la retención de azoados.

La membranosa se caracteriza por engrosamiento uniforme y difuso de las paredes de los capilares glomerulares, con poca o ninguna inflamación, proliferación e infiltración por polimorfonucleares. También hay depósitos de inmunoglobulinas y del componente 3 del complemento. La proteinuria es el rasgo clínico dominante en este tipo histológico y muchos pacientes se presentan con síndrome nefrótico. Los cambios histológicos son indistinguibles de la nefritis membranosa idiopática.

En 1975 la organización mundial de la salud (OMS) adoptó una segunda clasificación, cuya información es derivada de la microscopía luz, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica en biopsias rena-

les e intercambiable con la propuesta por Baldwin en 1970. Esta clasificación de la O.M.S., divide la nefropatía lúpica en 5 clases.

En la clase I, no hay anomalías en los glomérulos cuando son examinados por la microscopía de luz, la inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Esta forma es extremadamente rara, Appel⁽⁷⁾, en el estudio de 56 pacientes usando esta clasificación no encontró ningún paciente dentro de esta categoría.

La clase II se subdivide en A y B. En la clase IIA, no hay evidencias de lesiones por la microscopía de luz, pero son detectados complejos inmunes por inmunofluorescencia y microscopía electrónica en el mesangio. En la clase IIB, los depósitos de complejos inmunes se acompañan de un aumento en la matriz mesangial y/o áreas de hiperplasia mesangial detectados por la microscopía de luz. Los pacientes con esta clase II pueden presentarse clínicamente sin anomalías renales, pero algunos tendrán proteinuria moderada (menos de 1g/24 hrs.), cilindros hemáticos y leucocitarios en el sedimento urinario con depuración de creatinina generalmente normal. Esta clase II corresponde a la mesangial de Baldwin.

La lesión de la clase III, que equivale a la PF de Baldwin, además de las anomalías mesangiales observadas en la clase II exhibe áreas focales y segmentales de proliferación celular del endotelio capilar,

infiltración de polimorfonucleares, cariorrexis y necrosis que comprometen menos del 50% de los glomerulos. Los depósitos de complejos inmunes son detectados por inmunofluorescencia y microscopía electrónica dentro del mesangio y en el lado subendotelial de la pared del capilar glomerular. Estos pacientes usualmente presentan enfermedad renal.

En la clase IV (PD de Baldwin) más del 50% de los glomerulos estan comprometidos con los mismos cambios observados en la clase III a la microscopía de luz. Los depósitos de complejos inmunes son vistos en localización mesangial y subendotelial.

Las evidencias clínicas de alteraciones renales en esta clase son prominentes, en la evaluación inicial muchos pacientes de Appel en esta categoría tenían hematuria microscópica, leucocituria y proteinuria importante con franco síndrome nefrótico en varios de ellos. En esta clase se describe una variante que se conoce como membrano proliferativa y caracterizada por engrosamiento de la membrana basal del capilar glomerular, cambios proliferativos y depósitos inmunes subendoteliales.

La clase V, membranosa en la clasificación de Baldwin, se caracteriza por engrosamiento difuso de las paredes de los capilares glomerulares. La proliferación y necrosis celular endotelial están ausentes; los complejos inmunes observados por microscopía electrónica están

limitados al mesangio y al lado subepitelial de la membrana basal glomerular. La manifestación clínica de la glomerulonefritis es la proteinuria; en la serie de Appel solamente un paciente con proteinuria importante en esta categoría seguido por 3 años no desarrolló síndrome nefrótico.

En el Instituto Nacional de Cardiología se usa una clasificación comparable a la de la OMS, con modificaciones menores relativas a las formas esclerosantes y lesiones túbulo-intersticiales que pueden ocurrir sin que necesariamente haya lesión glomerular grave.

Los cambios patológicos en el riñón de pacientes con L.E.S., no se limitan exclusivamente al glomérulo. La infiltración con células mononucleares puede ocurrir a través del intersticio, ya sea en áreas focales o difusas. La atrofia y cambios grasosos a nivel tubular también pueden observarse al lado de un glomérulo con proliferación. A veces este componente túbulo-intersticial predomina ampliamente sobre la lesión glomerular. Esta forma de nefropatía túbulo-intersticial es contemplada en la clasificación histopatológica de la nefropatía lúpica^(B).

Las arterias pequeñas y las arteriolas aferentes pueden ser blanco en L.E.S., infiltrados inflamatorios con engrosamientos de la íntima y/o necrosis fibrinoide suelen ocurrir.

En el curso de la nefropatía lúpica pueden suceder transformaciones

histológicas entre las diferentes formas, Baldwin creyó cuando delineó las formas proliferativas y membranosa que éstas no ocurrieran. Sin embargo, hoy en día está bien aceptado que los diversos tipos histológicos pueden evolucionar en los dos sentidos, de las formas más benignas a las más serias y de las más serias a las más benignas⁽⁹⁾.

En un intento de buscar estas transformaciones histológicas, en una revisión de 475 biopsias renales se encontró que la PF evolucionó a PD en el 18% de los casos y que la transición de la forma membranosa a las formas proliferativas fue rara y ocurrió en 7% de los casos⁽¹⁰⁾.

En conclusión la nefropatía lúpica es pleomorfica, pero ya se han reconocido sus diferentes expresiones morfológicas, que suelen tener una traducción clínica definida, si bien hay casos reconocidos donde la correlación histológica y clínica es divergente, ésta es la excepción.

Es obvio que lesiones difusas y generalizadas que afectan glomerulos y se acompañan de alteraciones tubulo-intersticiales y vasculares, son las formas graves de pronóstico sombrío, pero en la mayoría de los casos la nefropatía es relativamente benigna y no es el problema más grave del paciente.

LA PATOGENIA DE LA NEFROLITIA.

El L.E.S., es una enfermedad caracterizada por aberración inmune y formación de anticuerpos contra:

- antígenos del núcleo.
- antígenos del citoplasma.
- células de la sangre.
- proteínas circulantes y a lípidos.

Los autoanticuerpos dirigidos al núcleo lo hacen contra el ácido desoxirribonucleico (ADN), a nucleoproteínas (complejo de ADN e histona), a histona y a proteínas nucleares no histonas. Estos anticuerpos se detectan en una frecuencia de 86-98% por inmunofluorescencia indirecta.

Cuando se dirigen a antígenos del citoplasma, lo hacen especialmente contra mitocondrias y ribosomas. En el caso de los antígenos en las células de la sangre, se han reportado autoanticuerpos a eritrocitos (Coombs positivo) en un 10-15%, a plaquetas (10%) y a leucocitos, en especial a linfocitos (80%). En relación a proteínas circulantes pueden hacerlo a proteínas de la coagulación (anticoagulante circulante) y al fragmento Fc de IgG. Los autoanticuerpos a lípidos nos dan las falsas serológicas (cardiolipinas)⁽¹¹⁾.

No se conoce la etiopatogenia de la aberración inmune, pero la participación multifactorial es la aceptada, entre los factores involucra-

dos se encuentran:

- Un componente genético.
- Alteración intrínseca en inmunorregulación.
- Alteración intrínseca hormonal.
- Factores ambientales.

En el aspecto genético se encuentra una historia familiar de L.E.S. en aproximadamente el 5% de los casos cuando se hace la comparación con población en general. El componente genético se hace evidente por la presencia de autoanticuerpos u otras enfermedades consideradas autoinmunes como es el caso de la Artritis Reumatoide, entre los familiares de pacientes con L.E.S., y por la concordancia en gemelos monocigotos hasta en el 70% de los casos, lo que no ocurre en los dicigotos.

Las otras pruebas que apoyan la participación genética proviene del estudio de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad en pacientes con L.E.S. Los haplotipos que se han asociado con L.E.S. son: HLA A1, B-8 y DR3. La otra prueba en favor de este componente genético es la asociación del L.E.S. con otros estados donde se ha demostrado compromiso genético como es la deficiencia de algunos de los componentes del sistema del complemento, C2, C1, C4, C5, C8, y el inhibidor de C1 esterasa (12).

Las alteraciones en la inmunorregulación se presentan tanto en la inmunidad celular como en la humoral. La presencia de linfopenia, a expensas de linfocitos T, particularmente los linfocitos supresores, es la anomalía más clara de la inmunidad mediada por células en L.E.S., y parece estar presente aún sin manifestación clínica. Hay alteraciones en la respuesta de los linfocitos T a mitógenos (in vitro) y a los antígenos usados en las pruebas cutáneas (in vivo).

Las anomalías en la inmunidad humoral se manifiestan por una respuesta exagerada de este sistema con la formación de autoanticuerpos, incluyendo los anticuerpos linfocitotóxicos⁽¹¹⁾.

La predilección del L.E.S. por las mujeres y su coexistencia en hombres con condiciones feminizantes como es el síndrome de Klinefelter, ponen en tela de juicio a las alteraciones intrínsecas hormonales, es especial a los estrógenos. Se sabe que los estrógenos modifican la inmunorregulación por aumentar la actividad de los linfocitos T estimuladores y disminuir la función T supresora. Los estrógenos que propician esta situación son los hidroxilados en el carbono 16. La creación de un ambiente hormonal artificial en animales de experimentación castrados, ha comprobado el papel de los estrógenos en la etiopatología del L.E.S.

Los factores ambientales se han considerado en la etiopatología del

L.E.S. en especial en individuos con un fondo o predisposición genética. La influencia de estos factores pueden ser importantes en la expresibilidad de la enfermedad. Es bien conocido que individuos expuestos a ciertos medicamentos como la procainamida, hidrolacina y anticonvulsivantes, desarrollan una enfermedad similar a la del L.E.S. idiopático. La exposición a la luz ultravioleta también se ha confirmado como capaz de desencadenar o exacerbar la enfermedad.

Durante muchos años se ha discutido el papel de un agente infeccioso, posiblemente un virus en la etiopatogenia del L.E.S. Sin embargo, no se ha podido aislar dicho virus en el lúpus del humano.

La participación viral en la enfermedad se ha relacionado más en animales, como en el caso de ratones que espontáneamente desarrollan un lúpus parecido al humano⁽¹³⁾.

Para terminar con estos factores involucrados en la etiopatogenia del L.E.S. se ha informado recientemente que monos alimentados con alfalfa (rica en un aminoácido, la L-canavalina) desarrollan un síndrome lúpico reversible.

Esta discusión está limitada a la enfermedad humana, existen modelos animales de L.E.S. espontáneo o inducido por manipulación genética (ratón) que ofrecen un fértil campo en la investigación, pero no

es apropiada su discusión en el contexto de este trabajo.

Complejos Inmunes: Sin duda los complejos inmunes representan uno de los principales, tal vez el más importante, mecanismo patogénico en algunas lesiones del L.E.S. El L.E.S., es considerado el prototipo de la enfermedad por complejos inmunes en el humano y su lesión dominante, vasculitis generalizada de los vasos menores, es el resultado del depósito de complejos antígeno-anticuerpo en la pared vascular.

La formación de complejos inmunes puede ser in situ o por la interacción del antígeno y anticuerpo en sangre.

La nefropatía lúpica parece estar mediada por estos complejos que en su mayoría se componen de ADN anti ADN. Las evidencias que favorecen a los complejos inmunes como los responsables primarios de la enfermedad renal en L.E.S., son el depósito de material electrodensito, inmunoglobulinas y complemento en riñón⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Los mecanismos patogénicos exactos de la nefropatía lúpica no se conocen con claridad. Mucho de lo que se sabe es producto de la observación en los modelos animales experimentales de glomerulonefritis. Aquí consideraremos los dos mecanismos más aceptados en la actualidad. Uno de ellos es el depósito de los complejos inmu-

nes circulantes en la membrana basal glomerular y el otro que llamaremos el del "antígeno plantado" en que este se encuentra pegado a la membrana basal glomerular.

En el primer mecanismo los complejos inmunes depositados producen una respuesta inflamatoria secundaria. En el segundo mecanismo el Anti ADN reaccionaría con el antígeno pegado en la membrana basal glomerular, guiando a una respuesta inflamatoria local⁽¹⁶⁾.

Los complejos inmunes circulantes o "plantados" en el riñón pueden activar sistemas plasmáticos como el del complemento o el de la coagulación con la consiguiente atracción de células inflamatorias con daño de las células endoteliales, perforación de la pared capilar glomerular, proliferación epitelial, necrosis y cicatriz subsecuente⁽¹⁵⁾.

No hay duda de la importancia de factores inmunológicos en la nefropatía lúpica, pero hay otros factores no inmunológicos que son también trascendentales, que según ciertas observaciones clínicas y experimentales influyen en la progresión del daño glomerular⁽¹⁷⁾, serán abordados a continuación.

FACTORES HEMODINAMICOS.

Antes de considerar estos factores en la hemodinámica renal es importante definir una serie de conceptos que son fundamentales en el entendimiento de la fisiología renal y que en este trabajo serán objeto de mención más adelante.

La unidad funcional del riñón es la nefrona, por cada riñón del humano hay aproximadamente 1,300,000 de éstas. Una nefrona está constituida por un glomérulo y el sistema tubular.

El glomérulo, una estructura de 200 micras de diámetro, está compuesto de una red de capilares revestida por células endoteliales, una región central de células mesangiales, la capa parietal de la cápsula de Bowman y su membrana basal asociada. Es la porción de la nefrona responsable para la producción de un ultrafiltrado del plasma. Los glomérulos presentan un polo vascular o hilo por donde la arteriola eferente entra a cada glomérulo para luego dividirse en 4-8 lóbulos y formar el capilar o penacho glomerular. Los capilares posteriormente se reúnen para formar la arteriola eferente que sale del glomérulo por su polo vascular.

El volumen de sangre recibido por los riñones es de aproximadamente el 20% de su peso. La sangre penetra a través de las arterias renales mayores, las cuales se ramifican para formar los interlobula-

res y estas a su vez a las arqueadas o arciformes. La sangre continúa su recorrido por las arteriolas eferentes que riegan cada glomérulo para salir por la arteriola eferente.

El riego sanguíneo es de 1 litro/minuto, lo que corresponde al 20% del gasto cardíaco. Este litro de sangre lleva consigo unos 600 ml. de plasma y es lo que viene a constituir el flujo plasmático renal. El líquido que logra filtrarse hacia la cápsula de Bowman se denomina filtrado glomerular. De estos 600 ml. de plasma se están filtrando unos 120 ml/min, lo que se conoce como la filtración glomerular. Al relacionar la filtración glomerular con el flujo plasmático renal obtenemos la llamada fracción de filtración, que no es más que la porción del plasma sanguíneo que atraviesa la pared capilar glomerular para transformarse en filtrado glomerular y en condiciones normales es de 0.2.

Otro de los conceptos a discutir es el de aclaramiento o depuración renal. El termino aclaramiento se refiere al índice o velocidad con que un volumen de plasma resulta "depurado o aclarado" de una sustancia en una unidad de tiempo (ml/min). La depuración se mide determinando la concentración de esa sustancia en el plasma y en la orina recolectada en un período que generalmente es de 24 horas (18-19). Relacionando esos elementos en la fórmula clásica:

$$D = \frac{UV}{P}$$

Después de haber definido estos conceptos pasaremos a los factores hemodinámicos.

Es bien conocido que el hombre y los animales pueden sobrevivir con un solo riñón en los casos de ausencia congénita o remoción quirúrgica de un riñón. Los cambios que se ven en los animales de experimentación sometidos a esa ablación o reducción en su masa renal, son por un lado hipertrofia estructural secundaria a estimulación en la actividad mitótica y síntesis acelerada de ácido ribonucleico y por el otro lado existen cambios funcionales en la hemodinámica renal a nivel de la filtración glomerular con el manejo de ciertos electrolitos como es: un aumento en la excreción del agua, del sodio, del potasio y bicarbonato⁽²⁰⁻²¹⁾.

Este hecho se consideró por muchos años como una respuesta compensatoria a la pérdida de tejido renal. Sin embargo, las observaciones de hoy demuestran que los animales sometidos a nefrectomía unilateral o a remoción de una parte de su masa renal presentan posteriormente proteinuria, hipertensión arterial y falla renal progresiva que termina en esclerosis glomerular⁽¹⁷⁾.

Esta reducción en la masa renal es considerada como un factor de tipo hemodinámico en nefropatías. Sus efectos son probablemente el producto de alteraciones en la microcirculación glomerular y parece estar determinada por otros factores entre los cuales están: El nivel

de presión arterial sistémica, el contenido de proteínas y tipo de lípidos en la dieta, factores hormonales y autacoides. Estas alteraciones en la microcirculación consisten principalmente en un aumento del flujo sanguíneo a los glomérulos, el cual condiciona un incremento de la presión intraglomerular y en la filtración glomerular lo que a su vez produce dilatación y ruptura de capilares con la formación posterior de esclerosis glomerular⁽²²⁾.

A este respecto Brenner, al estudiar la hemodinámica glomerular en animales de experimentación con reducción en su masa renal ha demostrado incrementos adaptativos en el flujo sanguíneo glomerular y en la filtración glomerular por nefronas. Cuando esta filtración glomerular aumentada se hace sostenida se cae en un estado llamado de hiperfiltración y que se interpreta como la etapa en que todas las nefronas remanentes están trabajando a su capacidad máxima con agotamiento progresivo de su reserva funcional⁽²³⁻²⁴⁾.

Estos tipos de estudios también se han hecho en circunstancias de manipulación dietética, en especial con el contenido de proteínas en la dieta.

Desde los tiempos de Addis se ha sugerido la restricción de las proteínas de la dieta en los nefróticos crónicos con la idea de prevenir un aumento en el trabajo de las nefronas sobrevivientes en un riñón ya da

por sí enfermo y en su orden para minimizar la pérdida adicional de la función renal⁽²²⁾. Esta observación de Addis se abandonó probablemente por la disponibilidad de la diálisis y el trasplante renal en el manejo de esos enfermos y poca atención se prestó a las influencias de las proteínas sobre la progresión del daño glomerular.

Recientemente se ha vuelto a explorar el posible efecto deletéreo de las proteínas de las dietas en modelos experimentales de nefritis y todo parece indicar que la ingesta alta de proteínas acelera el daño renal en estos modelos⁽¹⁷⁾.

En 1981, Hostetter⁽²⁴⁾ al estudiar 3 grupos de ratas wistar observó que las sometidas a nefrectomía unilateral, ablación de las 5/6 partes del otro riñón y dietas altas en proteínas, presentaron más retención azoada y su filtración glomerular fué casi el doble cuando se compararon con el grupo en iguales condiciones, pero con dieta baja en proteínas. Esa observación la había notado Lalich⁽²¹⁾.

Los estudios de hemodinámica renal con masa reducida y su interacción con las proteínas de la dieta, también se han realizado en los ratones NZW/NZB, conocidos de desarrollar trastornos autoinmunes y un tipo de glomerulonefritis parecida a la del lúpus humano. Estos ratones cuando se les somete a nefrectomía unilateral presentan cambios en su histología renal con retención azoada. La restricción de

proteínas en esos animalitos retardó la progresión de su nefropatía en contraste a aquellos en iguales condiciones, pero con dietas altas en proteínas donde la nefropatía tuvo un curso más rápido y grave^(23,25).

En conclusión hay evidencias de que otros factores que se consideran hemodinámicos tienen que ver con la progresión o acentuación del daño renal. Estos factores se han estudiado exclusivamente en animales de experimentación. Los mecanismos por los cuales ellos operan tampoco se conocen con detalles, por lo cual se necesitan más estudios encaminados a aclarar este punto.

La función es modulada por mediadores químicos, entre los cuales las prostaglandinas son muy importantes; serán objeto de nuestra atención.

PROSTAGLANDINAS Y RIÑÓN.

Las prostaglandinas (PGs) y los compuestos afines derivan de ácidos grasos insaturados esenciales de 20 carbonos. En el hombre, el ácido araquidónico es el precursor más abundante de estas sustancias y proviene del ácido linoleico de la dieta. Este ácido linoleico se esterifica con los fosfolípidos de las membranas celulares o se encuentra en las uniones ésteres en otros lípidos complejos.

El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos de las membranas por la acción de una de las fosfolipasas, la A2. Una vez liberado, este ácido se metaboliza rápidamente dando productos oxigenados por medio de dos mecanismos enzimáticos diferentes, una ciclooxigenasa y una lipooxigenasa.

La síntesis de PGs sigue la vía de la ciclooxigenasa. El primer paso en esta vía es la oxigenación y ciclización del ácido araquidónico para formar los derivados endoperóxidos cíclicos, la prostaglandina G (PGG) y la prostaglandina H (PGH). Estos endoperóxidos son químicamente inestables y se isomerizan por acción de la enzima isomerasa sintetasa para dar diferentes productos, PGE₂, PGF₂ o PGD₂.

Las PGE₂, PGF₂ y PGD₂, surgen por deshidratación e isomerización de la PGE durante la extracción y probablemente ninguna de ellas aparece

biológicamente.

El endoperóxido PGH_2 también se metaboliza dando dos compuestos inestables y biológicamente muy activos, con estructuras que difieren de las prostaglandinas primarias. Uno de ellos es el tromboxano A2 formado por la enzima tromboxano sintetasa y el segundo la prostaciclina (PGI₂) por acción de la enzima prostaciclina sintetasa⁽²⁶⁾.

Las PGS también son sintetizadas en el riñón. La primera evidencia de esta hecho fue proporcionada por Lee en 1965, quién aisló 3 compuestos de la médula renal del conejo. Uno de los compuestos perteneció a una nueva clase de PGs que se llamó Medulina, que más tarde se demostró ser la PGA₂. Las otras dos sustancias restantes fueron la PGE₂ y PGF₂ alfa⁽²⁷⁾.

En la médula renal, las PGs son sintetizadas por las enzimas microsomales y entonces liberadas del retículo-endotelio al citoplasma o dentro del líquido extracelular de la porción más interna de la médula renal. Los otros sitios de síntesis en el riñón son la corteza renal, glomerulos y túbulos colectores. Las PGs no son almacenadas intracelularmente sino que son liberadas por los riñones en respuesta a estímulos como; intrarrenales, la angiotensina II circulante y cateco^laminas. Las PGs renales son metabolizadas por sistemas enzimá^ticos propios del riñón, siendo la enzima principal de éstas la 15 hidroxideshidrogenasa, cuya acción se conoce mejor in vitro⁽²⁷⁾.

Las principales acciones de las PGs sobre la función renal son: su papel como hormona natriurética, moduladores del flujo sanguíneo renal, filtración glomerular y liberación de reninas.

Para propósitos de este trabajo consideramos más importantes estas 3 últimas.

La infusión de angiotensina II en la arteria renal se acompaña de una caída inicial en el flujo sanguíneo renal que es seguida por un aumento en la síntesis de PGs, que revierten los efectos vasculares de esa hormona presora. Por el contrario si esta hormona no es capaz de estimular la liberación de PGs si se bloquea la síntesis de estas con algunos de los inhibidores, por ejemplo indometacina, se continúa su acción presora. De esta manera se ha demostrado el papel modulador de las PGs sobre el flujo sanguíneo renal, sin que se tenga un mecanismo preciso para explicar sus efectos, que podrían ser de vasodilatación⁽²⁷⁾.

La influencia de las PGs sobre la hemodinámica de la filtración glomerular es paralela a sus efectos sobre el flujo sanguíneo renal y las dos consideraciones arriba anotadas se cumplen para ella.

Las PGs también juegan un papel importante en la liberación de reninas. Las pruebas que apoyan este punto, se basan principalmente

en las observaciones en los animales de experimentación. La infusión de ácido araquidónico y sus derivados intrarrenales, se manifiesta en un aumento en la actividad de la renina plasmática.

En adición la inhibición de la síntesis de PGs con indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos disminuyen la actividad de esta enzima⁽²⁸⁾. Son varios los mecanismos propuestos para la liberación de reninas por el riñón. Entre ellos están: cambios en la presión de perfusión renal percibidos en los barorreceptores, cambios en el sodio detectados en la mácula densa y activación directa de los receptores Beta adrenérgicos del sistema nervioso simpático en el aparato yuxtaglomerular.

Es importante aclarar que muchas de las acciones de la PGs sobre la función renal se den en condiciones donde esta se encuentre alterada. Hay datos convincentes que estos no tienen efectos moduladores sobre la función renal en sujetos y animales normales⁽²⁹⁻³⁰⁾.

HIPOTESIS:

La nefropatía lúpica es tan frecuente como lo demuestran estudios invasivos. Sin embargo, solo una proporción de los casos tienen enfermedad renal manifiesta y debería ser posible demostrar la nefropatía subclínica mediante estudios funcionales no invasivos.

La capacidad funcional del riñón puede valorarse si se somete el órgano a un aumento en la filtración glomerular que resulta de la ingestión aguda de proteínas (AP), esa prueba permite conocer la reserva funcional y es más informativa que las medidas habituales de aclaramiento⁽³¹⁾.

Por otro lado es posible añadir a la información que se obtiene con estas pruebas, la que proporciona la medición en plasma y orina de los autacoides que intervienen en la regulación de la función renal. También al combinarla con estudios sobre hemodinámica renal, se puede definir con precisión el mecanismo de (los) cambio(s) producidos por la manipulación experimental.

OBJETIVOS: En consecuencia los objetivos de este trabajo son:

- 1.- Identificar por medios no invasivos el estado funcional del riñón, cuando no hay datos clínicos de nefritis lúpica.

2.- Conocer los factores de regulación influenciados por acción farmacológica.

JUSTIFICACION. La progresión de la nefropatía lúpica constituye la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con L.E.S., ya que cuando menos la mitad de los enfermos con L.E.S., pueden tener una nefritis subclínica, es importante buscar métodos no invasivos - capaces de reconocer alteraciones funcionales, para lograr diagnóstico temprano y ofrecer tratamiento oportuno.

MATERIAL Y METODOS.

A). ESTUDIOS EN INDIVIDUOS NORMALES.

Se estudiaron 10 individuos como sujetos controles. Este grupo incluyó 9 mujeres y un hombre con una edad que varió entre 18 y 51 años, media de 28 años. Luego de permanecer en ayunas por 12 horas los voluntarios fueron admitidos en la unidad metabólica a las 7:30 a.m. donde permanecieron acostados hasta el final del estudio.

Los exámenes de laboratorio realizados al ingreso a la unidad metabólica incluyeron: Hemoglobina, Hematocrito, Cuenta leucocitaria, Nitrógeno ureico, creatinina, glucosa, sodio, potasio y cloro séricos.

Se les canalizó dos venas periféricas, la primera para obtener las muestras de sangre y la segunda para infundirles una solución de Iodotalamato ¹³¹ I a la dosis de 1.2 u Cu/kg, diluidos en 300 ml. de solución glucosada al 5% a razón de 60 ml/hr. Inmediatamente antes de iniciar la infusión se les inyectó un bolo de 0.8u. Cu/kg. de la misma sustancia diluida en 5 ml. de solución glucosada. En todos estos sujetos se midió el flujo plasmático renal añadiendo H ipuran ¹²⁵ (1.4 uCu/kg) a la solución y (0.7uCu/kg) como bolo. Después de una hora de equilibrio se pidió a los voluntarios que vaciaran completamente su vejiga para iniciar la recolección de 3 depuraciones de 30 minu-

tos. Durante todo el estudio se les administró suficiente cantidad de agua por vía oral para mantener un volumen urinario mayor a 5 ml/min.

Una vez obtenidas las depureciones basales, se tomó muestra de sangre que se conservó en congelación para medir actividad de renina plasmática (ARP) en clino y ortostatismo; y se les administró una carga oral aguda de proteínas (IAP) de 1 gr/kg. constituida de caseinato de calcio diluida en leche. El equivalente nutricional de la IAP es de 600 calorías, 10 mEq de sodio y 14 mEq de potasio. Sesenta minutos después de la IAP se recolectaron otras 4 depureciones de 30 minutos y se repitió la toma de muestras para medir ARP. Este mismo estudio se practicó al mismo grupo voluntario pero antes recibían 150 mg/día de indometacina durante 3 días seguidos.

B). PACIENTES CON L.E.S.

Se estudiaron 12 pacientes con L.E.S., de la consulta externa de los servicios de Reumatología e Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología, que reunían más de 4 criterios de la American Rheumatism Association⁽³²⁾. Todas eran mujeres con una edad que varió entre 20 y 49 años, media de 31 años. El tiempo de evolución del L.E.S., varió entre 3 y 16 años con una media de 8.7 años. La tabla I muestra

Tabla I

Características clínicas y laboratorio
en pacientes con LES

Ptes.	edad sexo	Na K	Hb Hct	urea crea.	prot. orina ²⁴	sedim. urin.	AAN CH50	TAM sin I	TAM con I	Activ.	Tx PDN	duración LES años
D.L.	33/F	139/3A	17/51	16/74	.5	N	+/160	91	88	I	15/0	5
M.L.E.	22/F	140/39	16/46	11/82	.03	N	+/20	95	87	I	15/0	5
B.J.	23/F	138/4.0	11/39	26/65	.06	N	+/80	83	89	I	15/0	4
M.L.	20/F	143/3A	17/49	9/76	.6	N	+/80	98	95	I	15/0	6
D.C.	40/F	138/4.5	14/43	19/1.1	.03	N	+/160	78	76	0	5/0	5
M.I.A.	37/F	140/4.2	14/42	17/98	.5	N	+/160	76	78	0	15/0	9
E.V.	38/F	143/4.6	15/44	10/59	.5	N	+/20	94	93	I	10/2.5	16
M.B.C.	28/F	138/4.3	10/29	19/81	.5	N	+/140	85	88	0	5/0	6
C.C.	36/F	138/4.2	12/37	11/1.0	.03	N	+/40	85	74	0	15/0	4
M.T.P.	26/F	143/3.8	15/47	14/82	.18	N	+/40	79	72	II	15/0	10
M.C.C.	49/F	139/4.6	15/45	9/1.1	.5	N	+/80	—	—	0	5/0	8
M.C.L.	27/F	140/4.2	13/39	12/92	.68	N	+/160	—	—	0	10/7.5	3

\bar{X} : 31 a

\bar{X} 86.4 \bar{X} 84
 \pm 2.41 \pm 2.6

\bar{X} 6.7
 \pm 1.03

N: normal

las características clínicas y de laboratorio más sobresalientes de estos pacientes.

En el momento de estudio la actividad clínica del padecimiento no era mayor de II, de acuerdo a la clasificación de Rothfield⁽³³⁾. En estas enfermas la función renal era aparentemente normal, la creatinina, nitrógeno ureico, electrolitos séricos y el sedimento urinario fueron normales o negativos. Las proteínas en orina de 24 hrs. no alcanzaron 1 gr/litro. No hubo anemia, la tensión arterial media se midió solamente en 10 pacientes y fué antes de recibir indometacina de 86,4 mm Hg; los anticuerpos antinucleares estaban positivos en todos los pacientes pero a títulos bajos y el complemento hemolítico al 50% varió de 20 - 180 unidades.

En todos los casos la dosis diaria de prednisona no fué mayor de 7.5 mg. al día o 15 mg. cada tercer día, ningún paciente recibía antiinfla-
matorios no esteroideos en las 2 semanas previas al estudio.

Todos los pacientes fueron admitidos en la unidad metabólica del servicio de nefrología del Instituto Nacional de Cardiología, por un perfodo de 8 días. Durante su internamiento los pacientes recibieron una dieta constante de 2000 calorías, 80 mEq de sodio y 1 gr. de proteí-
nas por Kg. de peso corporal (Tabla II).

Tabla II

Protocolo de estudio en pacientes con LES

Indicaciones

- Día 0
- 1^o Ingreso:
 - 2^o Manejo: Dieta fija en proteínas 1gr/Kgr/día. Sodio 80 mEq/día.
 - 3^o Muestras: BH, EGO, QS, electrolitos, renina ($\leftarrow \text{Å}$), PGS urinarias, creatinina, sodio y proteínas en orina de orina de 24 hrs. AAN y complemento.
- Día 3
- 1^o Manejo: Semejante.
 - 2^o Determinación: FG FPR FF basales y postcarga de proteínas.
- Día 4
- 1^o Manejo Semejante
 - 2^o Indometacina 150 mgr/día
- Día 7
- 1^o Muestras: BH, EGO, QS, electrolitos, renina ($\leftarrow \text{Å}$), - PGS urinarias, creatinina, sodio y proteinas en orina de 24 hrs.
 - 2^o Determinación: FG, FPR, FF, basales y postcarga de proteínas.

Diariamente se determinó: peso corporal (7:00 a.m. a 7:00 p.m.), volumen urinario, sodio, potasio, urea y creatinina urinarias. La tensión arterial se midió cinco veces al día (7:00 a.m.; 11 a.m., 3:00 p.m.; 7:00 p.m.; y 11:00 p.m.) en tres diferentes posiciones (acostado, sentado y parado).

Una vez que los pacientes lograron balance metabólico, tres días después del ingreso, y después de haber recolectado orina de 24 horas se conservó en refrigeración para medir prostaglandinas, se determinó la respuesta de la filtración glomerular a la IAP y se tomaron muestras de sangre para medir ARP en iguales condiciones que a los voluntarios normales. Al terminar el estudio se inició la administración de 150 mg/día de indometacina.

Tres días después de la administración de la indometacina se repitió la recolección de orina en refrigeración para medir prostaglandinas, se determinó la respuesta de la filtración glomerular a la IAP siguiendo el mismo protocolo. También se tomaron muestras de sangre para medir ARP antes y después de la IAP.

C) DETERMINACION DE LA FILTRACION GLOMERULAR Y FLUJO PLASMATICO RENAL.

Se estudió la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal

usando la fórmula de la depuración:

$$D = \frac{(U)V}{P}$$

(U) = cuentas en orina

V = volúmen urinario por min.

P = cuentas en plasma.

para lo cuál se contaron muestras de 1 ml. de plasma y orina en un contador de radiaciones gamma (Ames Gammacord) por un período de 5 minutos. Se usaron variaciones en la ventana para secuencialmente ^{131}I -iodo-125m (200-1 Kew y ^{125}I hipurand (0-50 kew). Como los dos espectros de radiación se interfieren mutuamente fué necesario de terminar una constante de correlación la que permitió calcular las cuentas de ^{131}I y ^{125}I con la siguiente ecuación:

$$^{131}\text{I} = ^{131}\text{I} - (^{125}\text{I} \times 0.0019)$$

$$^{125}\text{I} = ^{125}\text{I} - (^{131}\text{I} \times 0.0518)$$

D) DETERMINACION DE ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA.

La ARP fué medida por radioinmunoensayo de acuerdo al método de Haber⁽³⁴⁾, usando un equipo comercial (New England Nuclear, Boston Mass). Se tomaron muestras con una jeringa previamente enfriada y conteniendo EDTA. Las muestras colectadas se mantuvieron en baño de hielo antes de la separación del plasma en centrifugación refrigerada.

El plasma se guardó bajo congelación a - 20 grados centígrados durante el tiempo en que se realizó el ensayo. Cada muestra se ensayó por cuadruplicado. Se elaboró una curva estándar para cada grupo de muestras; el rango de la curva fué de 0.1 ng/ml. a 6.5 ng/ml.

El mismo día que se tomó sangre para ARP se colectó orina de 24 hrs. para determinar sodio. Los valores normales de nuestro laboratorio fueron obtenidos en 10 voluntarios normales y el rango fué de 0.9 a 6.5 ng/ml/hr con una media de 3.0 ± 1 ng/ml/hr para una excreción de sodio de 88 a 160 mEq/hrs. con una media de 120 ± 1 mEq/24 hrs.

E) DETERMINACION DE PROSTAGLANDINAS.

La determinación de PGs se realizó por radioinmunoensayo utilizando un equipo comercial (NEN prostaglandina E2 ¹²⁵I) a través del método de Fritsch modificado.

Se colectó orina de 24 hrs., la que permaneció en refrigeración durante la recolección. Inmediatamente después se tomó una alícuota de cada una de las muestras y se mantuvo en congelación a - 20 grados centígrados durante el tiempo que se tardó en efectuar el ensayo. Cada muestra se ensayó por duplicado. Se elaboró una curva estándar para grupo de muestras. El rango de la curva estándar fué de 0.25 a 25 pg de PGE2/0.1 ml.

Los valores controles en nuestro laboratorio fueron obtenidos en tres voluntarios normales y el rango fué de 4.89 ng/hr. a 6.80 ng/hr. con una media de 5.78 ± 0.5 ng/hr.

La PGE2 se determinó solamente en 10 pacientes con L.E.S.; no se determinó en ninguno de los sujetos controles por razones económicas.

F) ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados están expresados como media \pm error estándar. El análisis estadístico se llevó a cabo con la prueba T de Student pareada y los resultados fueron considerados significativos cuando $P < 0.05$. También se realizaron correlaciones lineales simples⁽³⁵⁾.

RESULTADOS.

A) FILTRACION GLOMERULAR. Figura 1 y Tablas III-IV.

La filtración glomerular basal fué, en controles, siempre superior a 100 ml/min. y en enfermos en promedio, fué de 86 ± 3.3 ml/min. diferencia que no ocurrió por azar ($P < 0.001$).

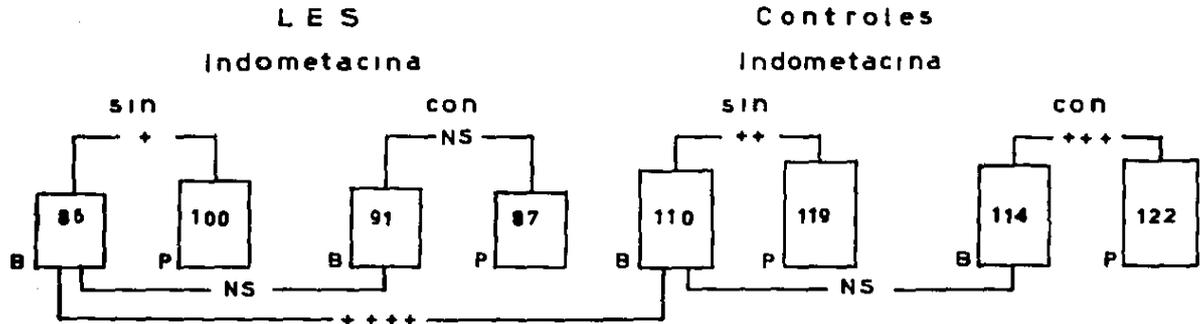
Cuando estos individuos se sometieron a IAP, en ambos grupos hubo un aumento en la filtración glomerular. Sin embargo, al repetir la IAP después de administrar indometacina 150 mg/día por 3 días seguidos, se observó que la capacidad del riñón para aumentar la filtración glomerular en respuesta a IAP desapareció solamente en los enfermos, y no fué modificada en el grupo control, situación que también tuvo significado estadístico ($P < 0.01$).

B) FLUJO PLASMÁTICO RENAL: Figura 2 y Tablas V-VI.

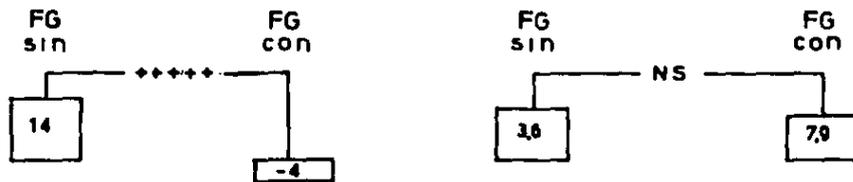
El flujo plasmático renal basal fué, en controles de 391 ± 11.7 ml/min, y en enfermos, en promedio fué de 362 ± 32.7 ml/min, diferencia que no alcanzó a tener significado estadístico.

Cuando estos sujetos se sometieron a IAP, en ambos grupos hubo aumento en el flujo plasmático renal. Sin embargo, al repetir la IAP después de administrar indometacina 150 mg/día por 3 días seguidos, se observó que la capacidad del riñón para aumentar el flujo plasmá-

Filtración Glomerular



△ FG



+ $p < 0.05$ ++ $p < 0.025$ +++ $p < 0.005$
 ++++ $p < 0.001$ +++++ $p < 0.01$

Fig. 1

Tabla III
Filtración Glomerular
Pacientes con LES

Nom. pac.	Sin Indometacina		Con Indometacina	
	Fg. basal	Fg. IAP	Fg. basal	Fg. IAP
DLJ	76	112	80	91
MLE	97	119	100	103
BJP	88	86	113	103
MLM	80	129	76	91
DCR	73	90	67	70
MAC	109	121	86	89
EVM	77	99	95	78
MCG	99	116	111	106
CCM	73	84	84	58
MPN	93	89	107	111
MCC	79	63	76	50
MCL	89	99	105	59

\bar{x}	86.08	100.25	91.66	87.41
	± 3.35	± 5.58	± 4.47	± 5.64

TABLA IV.
FILTRACION GLOMERULAR
CONTROLES.

CONTROLES	SIN INDOMETACINA		CON INDOMETACINA	
	FG BASAL	FG (I A P)	FG BASAL	FG (I A P)
RS	117	125	132	140
AM	115	120	124	125
IG	103	123	123	138
AR	110	120	118	125
GR	103	118	117	119
CO	115	119	128	127
GV	123	128	101	121
EB	96	100	93	99
ALG	113	120	104	118
AG	113	121	103	110
	= 110,8	119,4	114,3	122,2
	+ - 2,52	+ - 2,35	+ - 4,15	+ - 3,83

tico renal desapareció solamente en los enfermos, y no fué modificado en el grupo control, esto tuvo significado estadístico ($P < 0.05$).

C) FRACCION DE FILTRACION. Figura 3 y Tablas VII - VIII.

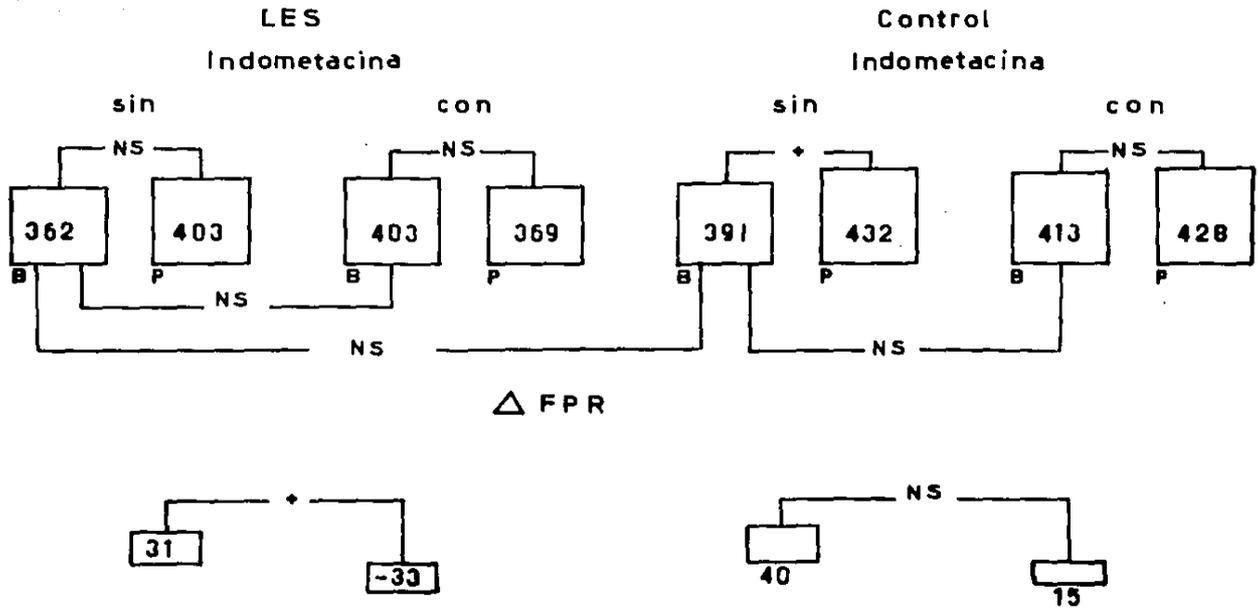
La fracción de filtración basal fué, en controles de 0.28 ± 0.08 , mientras en los enfermos, en promedio fue de $0.24 \pm .01$, diferencia que no llegó a tener significado estadístico.

Cuando estos individuos se sometieron a IAP, en el grupo de enfermos hubo un aumento en la fracción de filtración, mientras en los controles no hubo modificación. Al repetir la IAP después de administrar indometacina 150 mgs/día, por 3 días seguidos se observó que no se perdió la capacidad del riñón para aumentar la fracción de filtración. En los sujetos controles esta respuesta no se modificó.

D) ACTIVIDAD DE RENINA PLASMATICA: Figura 4.

La ARP basal varió, en controles entre 1.1 y 4.0 ng/ml/hr. con un promedio de 2.2 ± 0.52 ng/ml/hr y en enfermos, varió entre 4.0 y 29 ng/ml/hr con un promedio de 13.54 ± 2.4 ng/ml/hr, para una excreción de sodio en orina de 24 horas de 80 mEq. Esta ARP aumentada en los enfermos alcanzó 5-6 veces la de los controles, diferencia que no ocurrió por azar ($P < 0.001$).

Flujo Plasmatico Renal



+ : p < 0.05

Fig. 2

TABLA V
 FLUJO PLASMÁTICO RENAL
 PACIENTES L.E.S.

No. PACIENTES				
	BASAL	I A P	BASAL	I A P.
DL S	286	422	331	359
M L E	367	403	426	448
B S P	435	540	278	125
M L M	347	506	373	299
D C R	184	202	268	255
M A C	569	540	435	369
E V M	337	325	431	300
M C G	487	464	535	523
C C M	347	384	413	295
M P N	460	433	490	469
M C C	273	-	-	-
M C L	349	352	329	379
	\pm X			
	362.36	403.1	403.1	369.6
	32.7	98.4	25.21	27.54

FLUJO PLASMÁTICO RENAL TABLA VI

CONTROLES

CONTROLES	SIN INDOMETACINA		CON INDOMETACINA	
	BASAL	I A P	BASAL	I A P
RS	384	464	453	485
AM	430	454	451	447
IG	381	435	398	435
AR	414	397	419	464
GR	-	-	392	360
CO	-	-	432	428
GV	352	404	465	438
EB	-	-	371	366
ALG	358	409	352	397
AG	422	482	397	446
	XI 391.57 + 11.7	432.14 + - 10.86	413 + - 11.8	426.6 + - 11.89

Fracción de Filtración

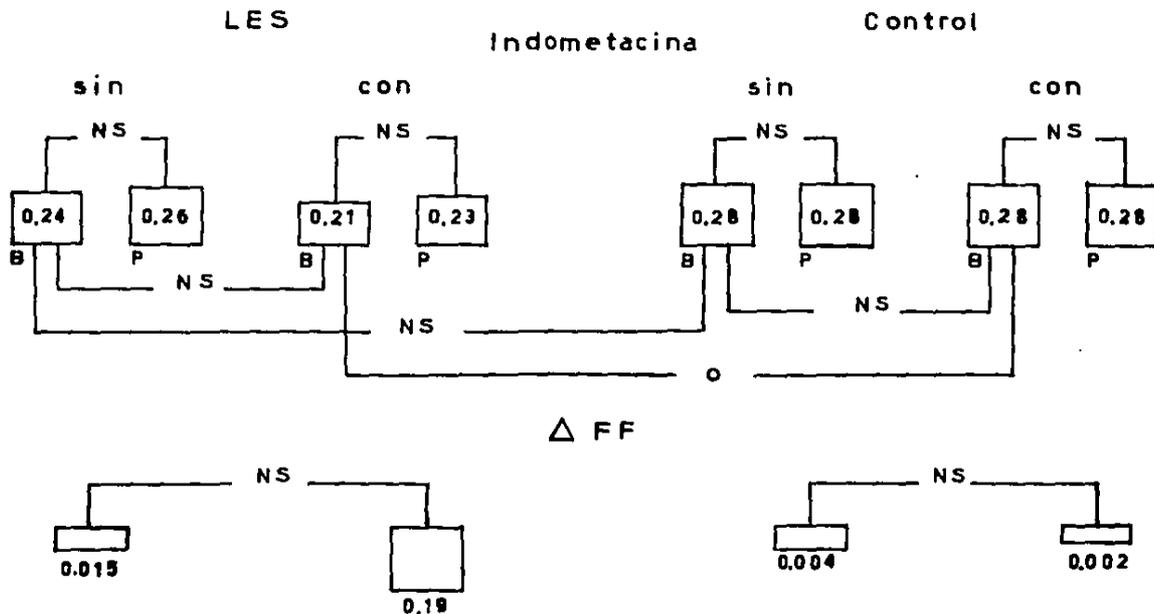


Fig. 3

TABLA VII
FRACCION DE FILTRACION
PACIENTES L. E. S.

No. PACIENTES	SIN INDOMETACINA		CON INDOMETACINA	
	BASAL	I A P	BASAL	I A P
D L S	0.29	0.24	0.24	0.23
M L E	0.26	0.27	0.23	0.21
B S P	0.19	0.19	0.40	0.79
M L M	0.21	0.19	0.20	0.25
D C R	0.39	0.44	0.24	0.27
M A C	0.19	0.22	0.19	0.24
E V M	0.22	0.31	0.21	0.25
M C G	0.20	0.25	0.19	0.20
C C M	0.21	0.21	0.15	0.20
M P N	0.21	0.21	0.23	0.24
M C C	0.29	-	-	-
M C L	0.26	0.27	0.28	0.26
	+ 0.248 0.017	+ 0.261 0.022	+ 0.216 0.011	+ 0.235 0.007

TABLA VIII
FRACCION DE FILTRACION
CONTROLES

CONTROLES	SIN INDOMETACINA		CON INDOMETACINA	
	BASAL	I A P	BASAL	I A P
RS	0.30	0.27	0.28	0.28
AM	0.29	0.28	0.25	0.27
IG	0.27	0.28	0.30	0.28
AR	0.27	0.30	0.29	0.30
GR	-	-	0.31	0.33
C-G	-	-	0.31	0.29
GV	0.30	0.30	0.26	0.29
EB	-	-	0.24	0.25
ALG	0.31	0.29	0.31	0.30
AG	0.27	0.26	0.27	0.25
	$\bar{x} = 0.287$ 0.006	$\bar{x} = 0.282$ 0.005	$\bar{x} = 0.282$ 0.006	$\bar{x} = 0.284$ 0.007

La ARP basal se encontró incrementada en las 2/3 partes de los enfermos.

Al administrar Indometacina a estos individuos 150 mgs/día, por 3 días seguidos, la ARP disminuyó en controles como en enfermos.

Sin embargo, los enfermos continuaron con ARP aumentada.

Cuando estos individuos se sometieron a IAP, en controles hubo un incremento y en enfermos una disminución de la ARP. Estas dos si tuaciones no ocurrieron por azar ($P < 0.05$).

La diferencia en la ARP con Indometacina no muestra cambios en con troles, pero en enfermos refleja el cambio con la administración de ésta, situación que ocurrió con significado estadístico ($P < 0.01$).

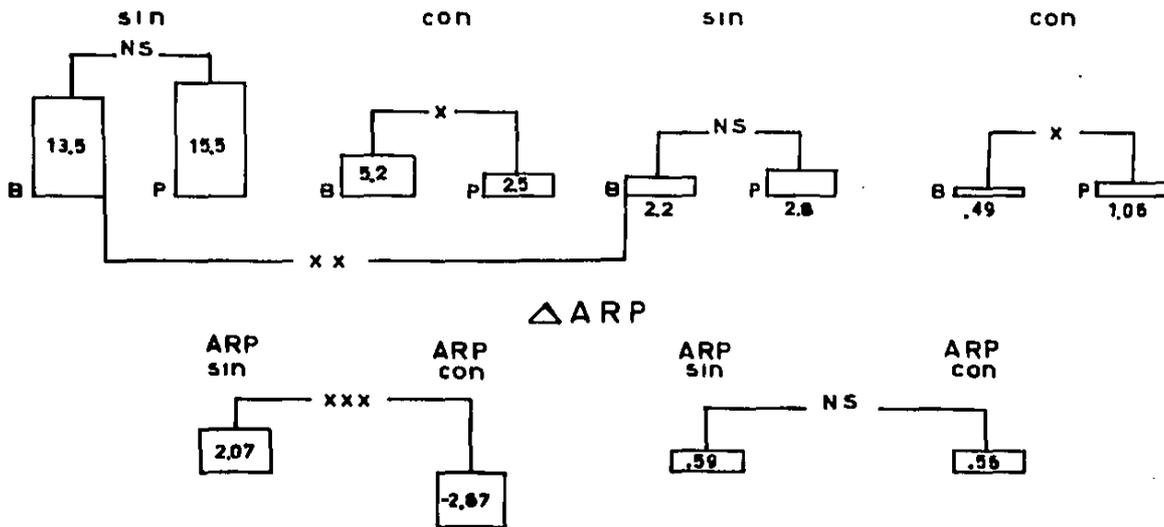
E) PROSTAGLANDINAS. Figuras 5 y 6.

La excreción urinaria basal de PGE2 en enfermos, fué, en promedio de 14.7 ± 3.01 ng/hr, casi 3 veces mayor a la del grupo control del laboratorio 5.78 ± 0.5 ng/hr. en igual situación. La excreción de PGE2 se redujo al administrar Indometacina 150 mg/día, por 3 días seguidos, reflejando el efecto farmacológico bien conocido de ésta so bre ciclooxigenasa y comprobando que la dosis usada en estos experl mentos fué útil en términos farmacológicos. De cualquier modo al analizar la correlación entre PGE2 urinaria y filtración glomerular se observó una tendencia a que en presencia de niveles urinarios ma-

Actividad de Renina Plasmatica

LES
Indometacina

Controles
Indometacina



x $p < 0.05$
xxx $p < 0.01$

xx $p < 0.001$

Fig. 4

yores de PGE₂, existió mayor filtración glomerular, esa situación se magnificó y la R adquirió significado estadístico cuando en presencia de Indometacina disminuyó la producción de eicosanoides.

OTRAS CORRELACIONES.

En este trabajo hicimos una serie de correlaciones en el grupo de voluntarios normales y enfermos. En controles no se pudo establecer ningún tipo de correlación entre filtración glomerular, PGS y ARP.

En enfermos las correlaciones que tuvieron asociación fueron las descritas anteriormente, sin embargo, al intentar de correlacionar entre filtración glomerular máxima bajo IAP y prostaglandinas, inhibiendo o no su síntesis, no fué posible encontrar una asociación con significado estadístico (Fig. 7 - 8).

En resumen, en este trabajo encontramos que los enfermos con L.E.S. tuvieron daño renal subclínico, pero conservaron la capacidad de responder a la IAP. Esta capacidad de respuesta se perdió al administrar Indometacina.

En enfermos se presentó un estado de ARP aumentada en condiciones baseles, que también fué modificada por Indometacina.

La excreción urinaria de PGE₂ estuvo incrementada en enfermos, se

Prostaglandinas E₂

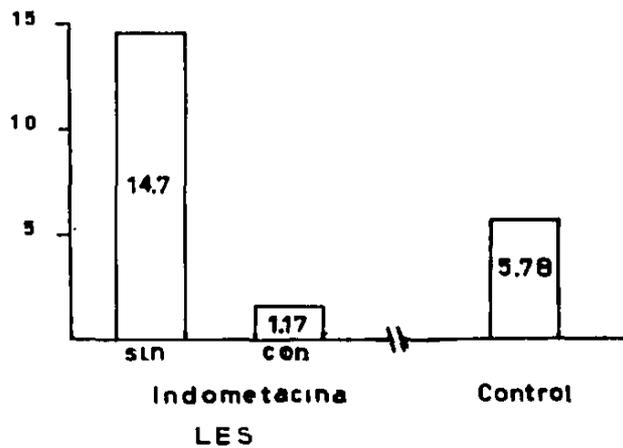
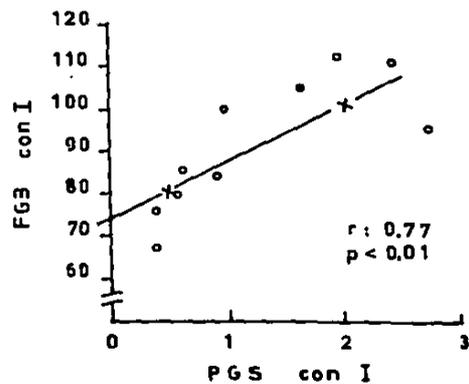
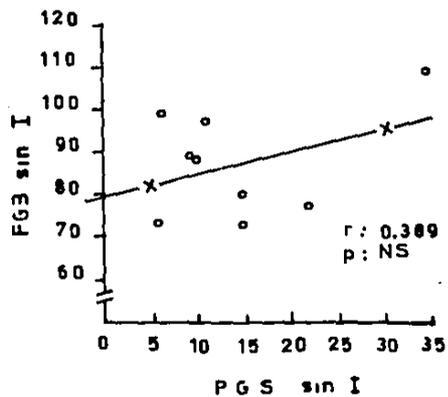


Fig. 5

Fig. 6

LES



I: Indometacina

correlacionó con un aumento en la filtración glomerular y esta asociación se modificó con Indometacina.

En controles no se observó ninguna situación de interés en relación a filtración glomerular basal, post ingesta aguda de proteínas y ARP con administración de Indometacina.

Fig. 7

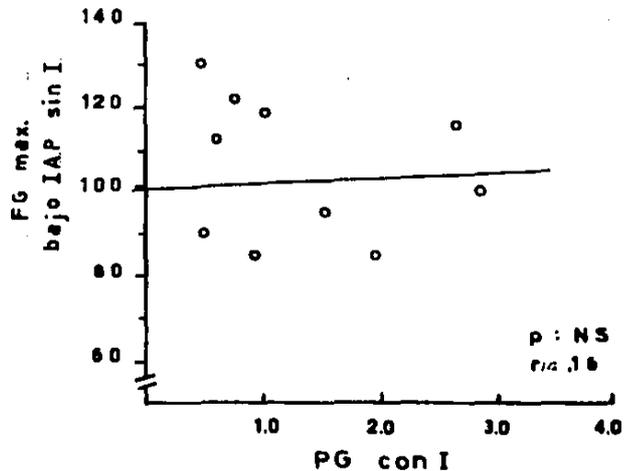
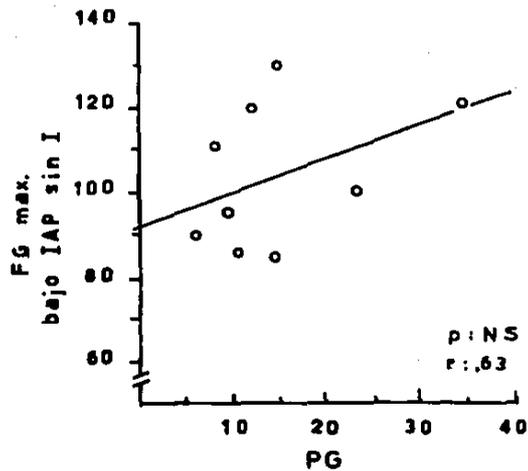
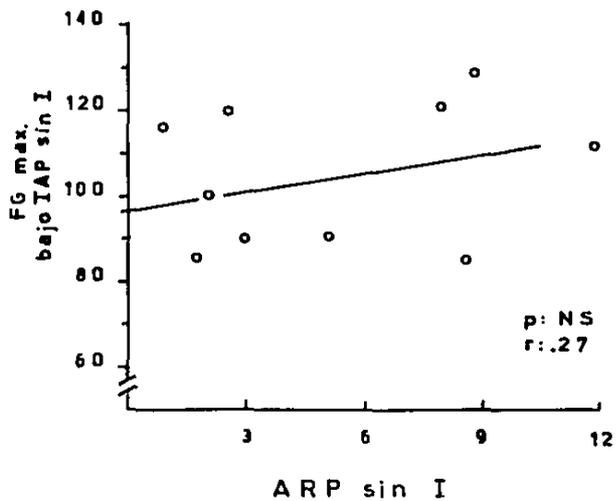
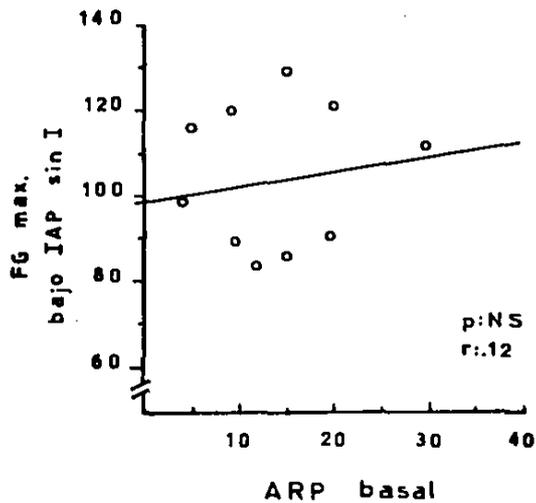


Fig. 8



DISCUSION.

Estas observaciones preliminares y limitadas, señalan que en individuos con L.E.S. sin nefropatía manifiesta hay un defecto subclínico en la función renal, tal vez expresión de lesiones anatómicas menores o tal vez relacionado a una regulación funcional comprometida. La filtración glomerular en promedio es menor a la de individuos con controles; Sin embargo, no hay hiperfiltración, pues hay respuesta en condiciones basales a la IAP, lo que no ocurre en nefrópatas crónicos. El aumento significativo de la filtración glomerular ante la IAP, muestra que a pesar del defecto subclínico la reserva funcional aún existe en estos pacientes.

Ante la posibilidad de una disfunción en la auto-regulación renal, es importante analizar el comportamiento de la función renal bajo condiciones de acción farmacológica.

En 1976, Donker⁽³⁶⁾, observó en voluntarios con función renal alterada, que la Indometacina produjo una caída en la filtración glomerular y en la ARP. Posteriormente Kimberly en 1977⁽³⁷⁾, también notó que la administración de aspirina en 13 de 23 pacientes con L.E.S., disminuyó la filtración glomerular. Estos dos autores postularon que la producción de prostaglandinas era necesario para la función renal en cier

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

tas condiciones.

Nosotros hemos confirmado estas observaciones de Donker y Kimberly. Sin embargo, estudios que pueden medir reserva funcional renal en L.E.S., con la I.A.P, en busca de nefropatía subclínica y su respuesta con medicamentos que modifican síntomas intrínsecos de regulación, no se habían realizado en pacientes con L.E.S. hasta donde sabemos.

Nuestro trabajo confirma la importancia de un sistema de generación de prostaglandinas intacto para que se conserve la capacidad funcional renal cuando hay un daño subclínico.

En individuos normales la producción de prostaglandinas no parece ser un factor primordial en la regulación de la función renal y en la respuesta de la filtración glomerular a la I.A.P, pues no se observaron cambios en presencia de dosis útiles de indometacina.

En contraste, en enfermos con L.E.S. y Nefropatía subclínica la pérdida de respuesta en la filtración glomerular basal a la I.A.P. en presencia de indometacina apoya la hipótesis que las prostaglandinas contribuyen al mantenimiento de la función renal comprometida.

La síntesis de prostaglandinas es factor necesario para la producción de reninas⁽³⁸⁾, y toda vez que, se modifique en un sentido o en otro,

la ARP sufre cambios paralelos como lo demuestra este trabajo.

La hiperreninemia que existe en la mayoría de estos enfermos con L.E.S., podría resultar del aumento en la actividad metabólica del sistema de fosfolipasa y liberación de ácido araquidónico. Ese aumento sostenido puede ocurrir como consecuencia de inflamación in situ a nivel del mesangio glomerular⁽³⁰⁾.

Se conoce que la lesión inicial en la nefritis lúpica es la activación de células fagocíticas mesangiales con atrapamiento de complejos inmunes. También hay pruebas de que los fagocitos mesangiales pueden ser derivados de células circulantes y se sabe que la activación celular, se acompaña de síntesis de prostaglandinas⁽³⁹⁾.

El comportamiento paralelo de prostaglandinas y ARP en todo el experimento favorece la interpretación de que la relación entre estos autoanticuerpos es resultado de un proceso acoplado y no solo coincidental.

Es interesante que a pesar de la hiperreninemia que existe en la mayoría de los enfermos con L.E.S., no hay hipertensión arterial sistémica. Herrera y Alercon Segovia a este respecto estudiaron 42 pacientes con L.E.S., en estado no urémico; encontrando que 16 de ellos tenían ARP alta, pero solamente 3 de éstos presentaron hipertensión arterial sistémica moderada; se postuló que esta hiperreninemia normotensiva puede ser secundaria a disfunción tubular en el manejo del

sodio. Estos autores también analizaron otros mecanismos capaces de estimular la producción de reninas en pacientes con L.E.S., entre los cuales están la perfusión disminuida de las arteriolas aferentes secundarias o vasculitis y la actividad adrenérgica aumentada por estímulo de los receptores beta adrenérgicos en el aparato yuxtaglomerular⁽⁴⁰⁾.

Nosotros postulamos una hipótesis alterna, como sería el papel vasodilatador de las prostaglandinas que producirían un efecto antagónico que explique este estado de hiperreninemia normotensiva.

En este trabajo nosotros utilizamos la Indometacina como droga inhibidora de la síntesis de prostaglandinas, ya que la mayoría de los estudios sobre la hemodinámica renal y su interacción con prostaglandinas están hechos con este anti-inflamatorio no esteroideo. Sin embargo, otros antiinflamatorios no esteroideos son capaces de alterar la hemodinámica renal probablemente por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Recientemente Mitnick⁽⁴¹⁾, reportó que el piroxicam un nuevo antiinflamatorio no esteroideo fué capaz de producir nefrotoxicidad en un paciente con artritis reumatoide y en otro con polimialgia reumática.

El comportamiento de la hemodinamia renal sería importante estudiarla con un bloqueador selectivo del sistema renina-angiotensina del tipo captopril para conocer la interrelación entre prostaglandinas y re

ninas.

Otro de los puntos a que lleva este trabajo es conocer la hemodinamia renal en un estado diferente en nefropatía lúpica que pudiera explicar diferencias en respuesta a IAP en presencia de indometacina.

En conclusión, es evidente que en enfermos con L.E.S., sin nefropatía manifiesta hay una lesión subclínica aunque conserven una reserva funcional expresada por un aumento en la filtración glomerular inducida por la IAP.

La reserva funcional, existe solo cuando la síntesis de prostaglandinas esta intacta, si se bloquea ésta con inhibidores potentes de ciclo oxigenasa a dosis elevadas se pierde la capacidad de respuesta a la IAP.

La participación de autacoides en el mantenimiento de una filtración glomerular relativamente normal, parece ser característico de la nefritis lúpica en esta etapa de su evolución.

Son necesarios más estudios para definir la fisiopatología de la nefritis lúpica en estudios subclínicos.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Muchrcke R.C , Kark R.M., Pirani C.L., Pollak V.E.:
Lupus Nephritis: A clinical and pathologic study based on
Renal Biopsies. *Medicine* 36: 1; 1957.
- 2.- Gabbaí F., Peña J.C.:
Nefritis lúpica: Revista Facultad de Medicina, México,
XXVI año 26 (3): 142, 1983.
- 3.- Baldwin D.: *Lupus Nephritis. Clinics in Rheumatic Disease,*
W.B. Saunders Company. London Philadelphia, 1975, 639.
- 4.- Pollak V.E., Pirani C.L.: The Natural history of the renal
manifestations of systemic lupus erythematosus. *Laboratory
and clinical medicine* 63 (4): 537, 1964.
- 5.- Baldwin D., Lowenstein J.: The clinical course of the pro-
liferative and membranous forms of lupus nephritis. *Annals
of Int. Med.* 73: 929, 1970.
- 6.- Ginzler, E.M., Blumenthal D.R.: Renal involvement in SLE.
*Clinical and Pathological spectrum. The kidney and Rheumatic
disease,* Bacon Paul A., Hadler N.M., Butterworths Interna-
tional Medical Reviews. London Boston 1982; 3.

- 7.- Appel G.B., Silva F.G.: Renal involvement in systemic Lupus erythematosus. *Medicine* 57 (5): 331; 1978.
- 8.- Reyes, P.A., Salinas L.: Nefropatía lúpica con expansión mesangial. Posible asociación con anticuerpo anti Sm. *Revista de Investigación clínica (INN)* 32 (2): 199; 1980.
- 9.- Lee H.A., Mujais S.K.: Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *The Am. J. of Med.* 77:612, 1984.
- 10.- Baldwin D.S.: Clinical usefulness of the morphological classification of lupus nephritis. *Am. J. of Kidney diseases.* 11 (1): 142, 1982.
- 11.- Reyes P.A.: Lupus eritematoso sistémico. *Tribuna Médica* XLV (9): 9; 1983.
- 12.- Systemic Lupus erythematosus. Primer on the rheumatic diseases. Gerald P. Rodman, Ralph Schumacher. Published by the arthritis foundation, Atlanta G.A. 1983, 49.
- 13.- Walport M.J., Black C.M.: The immunogenetics of SLE. *Clinics in rheumatic diseases.* W.P. Saunders Company, London Philadelphia, 1982; 3.

- 14.- Koffler D.: Mechanisms of renal injury in systemic lupus erythematosus. The Am. J. of Med. 45 (2) 185, 1968.
- 15.- Pollak V.E., Pirani C.L.: Pathology of the Kidney in systemic lupus erythematosus: serial renal biopsy studies and the effects of therapy on Kidney lesions: Edmund L. Dubois, University of Southern Calif. Press; Los Angeles Calif. 1978, 72.
- 16.- Izui S., Melscher P.A.: Renal involvement in SLE. Immunopathogenesis. The Kidney and rheumatic disease, Bacon, P.A. Hadler N.M., Butterworths International Medical Reviews. London Boston, 1982; 73.
- 17.- Baldwin D.S.: Chronic glomerulonephritis. Non Immunologic mechanisms of progressive glomerular damage. Kidney International 21 (1): 109, 1982.
- 18.- Tisher C.C.: Anatomy of the Kidney: The kidney Brenner-Regtor. W.B. Saunders company. Philadelphia, 1976, 3.
- 19.- Weller J.M.: Enfermedades renales: equilibrio de agua y electrolitos. Fisiopatología clínica. Nueva Editorial Interamericana. México, 1978, 331.

- 20.- Hayslett J.P.; Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiological Reviews* 59 (1), 137, 1979.
- 21.- Lalich J.J., Allen J.R.: Protein overload Nephropathy in rats with unilateral nephrectomy. *Arch. Path.* 91:372,1971.
- 22.- Brenner B.M., Meyer T.W.: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney Disease. *New Engl. J. of Med.* 307 (11), 652, 1982.
- 23.- Brenner B.M.; Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of Kidney disease. *Kidney International* 23: 647, 1983.
- 24.- Hostetler T.H., Olson J.L.: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Phys.* 241, F85. 1981.
- 25.- Beyer M.M., Steinberg A.D.: Unilateral nephrectomy effect on survival in NZB/NZW mice. *Science* 198; 511, 1977.
- 26.- Moncada S., Flower R.J.: Prostaglandinas , prostaciclina y Tromboxano A2. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Alfred Goodman Gilman. Editorial Médica Panamericana México, 1980, 660.

- 27.- Mulrow P.J.: Renal Hormones: The Kidney Brenner-Rector W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1976,477.
- 28.- Henrich W.L.: Role of prostaglandins in renin secretion. Kidney International 19: 822, 1981.
- 29.- Gerber J.G., Olson R.D.: Interrelation ship between prostaglandins and renin release. Kidney International 19:816, 1981.
- 30.- Garella S., Matarese R. A.: Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal ant-inflammatory agents. Medicine 63(3): 165, 1984.
- 31.- Bosch J.P., Saccaggi A.: Renal functional reserve in humans: effects of protein intake on glomerular filtration rate. The Am. J. of Medicine 75: 943, 1983.
- 32.- Tan E.M., Cohen A.S.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 25(11) : 1271, 1982.
- 33.- Rothfield N.F., Page N.: Relation of positive L.E. cell preparation to activity of lupus erythematosus and corticosteroid therapy. The New England J. of med. 266 (11):

535, 1962.

- 34.- Haber E., Koerner T.: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J. Clin. Endocr. Metab.* 29: 1349, 1969.
- 35.- Snedecor G.W., Cochran W.G.: *Metodos estadísticos*. Editorial Continental, S. A. México, 1981.
- 36.- Donker, A.J.M., Arisz L. The effect of indomethacin on kidney function and plasma renin activity in man. *Nephron.* 17: 288, 1975.
- 37.- Kimberly R.P., Plots P.M.: Aspirin-induced depression of renal function. *The New England J. of Med.* 296 (8): 418, 1977.
- 38.- Gerber J.G.: Role of Prostaglandins in renin secretion. *Kidney International* 19: 822, 1981.
- 39.- Kimberly R.P.: Renal Prostaglandins in systemic lupus erythematosus. *The Lancet.* Sept. 9: 563, 1978.
- 40.- Herrera, J., Guerrero J.: Normotensive Hyperreninemia in

systemic lupus erythematosus. *Nephron* 22: 128, 1978.

- 41.- Mitnick P.D., Klein W.S.: Piroxicam-induced renal disease.
Arch. Intern. Med. 144: 63, 1984.