

11227  
901-23



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DE LA  
SECRETARIA DE SALUD

EFFECTO DE LA INHIBICION DE PROSTAGLANDINAS  
CON MEDICAMENTOS ANTINFLAMATORIOS NO  
ESTEROIDEOS SOBRE EL FUNCIONAMIENTO  
RENAL DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
NO INSULINO DEPENDIENTE SIN EVIDENCIA DE  
NEFROPATIA.

*U.B.*  
*[Signature]*

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION CIENTIFICA

**TESIS DE POSTGRADO**

para obtener el Título de:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**  
P R E S E N T A

**Dr. José Manuel San Roman Buenfil**

DIRECTOR DE TESIS:  
**DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA**  
JEFE DEL CURSO DE POSTGRADO  
EN MEDICINA INTERNA:  
**DR. JORGE LOZANO FLORES**

MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1985-1987



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.

## INDICE.

I)	ANTECEDENTES	1
	A) PROSTAGLANDINAS Y MEDICAMENTOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN LA FUNCION RENAL	3
	B) RIÑON Y DIABETES	21
II)	EFFECTO DE LA INHIBICION DE PROSTAGLANDINAS CON MEDICAMENTOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS SOBRE EL FUNCIONAMIENTO RENAL DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE SIN EVIDENCIA DE NEPHOPATIA	26
	- INTRODUCCION	27
	- MATERIAL Y METODOS	27
	- RESULTADOS	29
	- CONCLUSIONES	36
III)	BIBLIOGRAFIA	38

**I) ANTECEDENTES**

En la actualidad, la investigación dirigida hacia el campo específico de las prostaglandinas ha permitido establecer una gran cantidad de acciones y funciones tanto en el orden intracelular como en el extracelular, así como inferir una buena parte de ellas, además de poder relacionar tales eventos con alteraciones fisiopatológicas a nivel orgánico.

El estudio de los efectos de los medicamentos inhibidores de su síntesis ha permitido como en el caso del ácido acil-salicílico, conocer sus acciones dentro del campo de la terapéutica, siempre relacionadas a los cambios fisiológicos inducidos por el bloqueo enzimático del ácido araquidónico, y permitir el conocer nuevas ventajas para su uso farmacológico con el fin de mejorar los eventos fisiopatológicos que la alteración de las prostaglandinas establece.

Una de estas aplicaciones, puede enfocarse al campo nefrológico, en donde tanto las prostaglandinas como los medicamentos que las inhiben pueden participar activamente. Probablemente la nefropatía diabética y sobre todo su diagnóstico temprano puede ser un campo vasto para la investigación de los cambios derivados de la misma en el terreno de las prostaglandinas y en lo que se refiere a la inhibición de su síntesis.

A) PROSTAGLANDINAS Y  
MEDICAMENTOS  
ANTIINFLAMATORIOS  
NO ESTEROIDES  
EN LA FUNCION  
RENAL.

Las proctaglandinas (PG), están consideradas dentro del grupo farmacológico de los autacooides, conjuntado por sustancias de intensa actividad, que están normalmente presentes en el organismo o que pueden formarse en él y que no pueden clasificarse como hormonas; el término autacoide fue acuñado por Sir Edward Schäfer en 1916 y deriva del griego autos (mismo) y akos (agente medicinal o remedio).

La familia de las PG, leucotrienos y compuestos relacionados se denominan eicosanoides, porque derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos que contienen 3, 4 o 5 uniones dobles: ácido 8,11,14-eicosatrienoico (ácido dihomo-gamma-linolénico), el ácido 5,8,11,14-eicosatetranoico (ácido araquidónico) y el ácido 5,8,11,14,17-eicosapentanoico.

En el hombre, el ácido araquidónico es el precursor más abundante y deriva del ácido linoleico de la dieta o es ingerido como un componente de la carne.

El ácido araquidónico puede seguir dos vías metabólicas separadas: la de la cicloxigenasa para formar el endoperóxido cíclico PGG<sub>2</sub>, o bien la de la lipoxigenasa para formar los ácidos hidroperoxieicosatetranoicos (HPETE). La cicloxigenasa origina compuestos oxigenados y la lipoxigenasa hidroxilados.

La PGG<sub>2</sub> puede ser convertida a PGH<sub>2</sub> mediante una peroxidasa; la PGG<sub>2</sub> y la PGH<sub>2</sub> son compuestos intermedios en la formación de las PG clásicas: PGA<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> alfa, prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). El HPETE puede ser convertido tanto a ácido hidroxieicosatetranoico (HETE) como a leucotrienos (LTA, LTB, LTC y LTD).

Todas las células tienen el sustrato necesario y las enzimas para formar por lo menos algunos de los metabolitos del ácido araquidónico; sin embargo, estas reacciones enzimáticas no han sido exhaustivamente estudiadas en todos los tejidos, por lo que a pesar de ser esencial el describir una vía de síntesis

general, ésta no puede ser aplicable a todas las células. Por otro lado, todos los metabolitos del ácido araquidónico son hechos por las células de acuerdo a sus propias necesidades y no son almacenados para su liberación posterior.

Dentro de las PG, las de la serie E y F alfa son las que parecen ser importantes desde el punto de vista fisiológico y se les ha denominado como PG primarias, mientras que la PGA2 es un producto de degradación de la PGE2 con acciones vasodepresoras pero su papel exacto aún es incierto y la PGD2 pudiera tener acción en la función plaquetaria.

La formación de prostaciclina (PGI2), a partir del ácido araquidónico, parece ser una vía dominante en las células endoteliales de la pared vascular. La prostaciclina funciona mediante la vasodilatación y previniendo la agregación plaquetaria en la pared vascular. Algunos tejidos no vasculares también sintetizan prostaciclina.

Los Tromboxanos difieren de las PG en la ausencia del anillo ciclopentano. El TXA2 es formado por plaquetas y juega un papel importante en su agregación; aún es incierto el papel que el TXA2 juega desde el punto de vista fisiológico en acciones no relacionadas a la función plaquetaria.

En cuanto a la función de los eicosanoides como el HETE y los leucotrienos, aún no se ha establecido del todo en humanos. El HETE puede ser formado por plaquetas y células sanguíneas y los leucotrienos ejercen acciones similares a las de histamina, como la promoción de la permeabilidad vascular y el broncoespasmo. El LTC y el LTD parecen haber sido previamente descritos como sustancias de acción lenta de anafilaxia. (1, 20, 22, 23, 26, 28).

Además de el sistema de ciclooxigenasa y de lipoxigenasa, existen otros sistemas que pueden encontrarse relacionados al metabolismo del ácido araquidónico como calcio, calmodulina y otras enzimas peroxidadas.



SINTESIS Y EFECTOS BIOLOGICOS DE PROSTAGLANDINAS RENALES.  
Sitios de producción y acciones específicas de las PG.

En el riñón, las PG han sido implicadas en la regulación de una amplia variedad de funciones. Estas van desde sus efectos vasomotores a nivel de arteriolas aferentes y eferentes y el glomérulo, hasta las funciones de transporte en el segmento terminal de la nefrona, el túbulo colector. Las PG son, sin embargo, consideradas como ya se mencionó, como autacoides, ya que su acción la ejercen en el sitio en el que se producen. Dado que los diferentes segmentos de la nefrona tienen estructuras altamente especializadas así como sus funciones, la síntesis y función de las diferentes PG deben ser consideradas en forma separada para cada segmento, en lugar de hacerlo en forma global para todo el riñón. Además, la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana unido a la activación de fosfolipasas pueden convertirlo a productos no derivados de la ciclooxigenasa, que a su vez pueden tener su propio efecto. (1,2,5,20,21,22,23).

La localización de la prostaglandin-sintetasa ha sido lograda por métodos histoquímicos y de inmunofluorescencia, así como el cultivo de segmentos de nefrona aislados en fresco y células cultivadas de sitios específicos de la nefrona. Estos resultados obtenidos por métodos diferentes, guardan gran similitud. En la corteza, el sitio principal de síntesis de PG incluye arterias, arteriolas y al glomérulo. Existen porciones de la nefrona con actividad importante de la mono-oxigenasa del citocromo P450, como sucede en el túbulo proximal y en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. En el túbulo distal, el segmento de conexión produce pocas cantidades de PG, mientras que los colectores corticales y medulares son fuente importante de PG. Aún más, las células intersticiales de la médula renal, exhiben actividad de ciclooxigenasa. La gran canti-

dad de PGE2 generada por la médula renal probablemente resulte de las grandes cantidades de síntesis de PG por las células del túbulo colector y por las células intersticiales. (2,3,7,20,22, 23,28).

Las arterias y arteriolas exhiben actividad de ciclooxigenasa alta, tanto en el músculo liso como en las capas endoteliales. Ellas producen predominantemente PGI2 y PGE2. Ambas pueden ser consideradas como vasodilatadores, especialmente bajo condiciones de vasoconstricción previa. Esto puede ser demostrado repetitivamente con inhibidores de PG. Bajo condiciones de normovolemia, la inhibición de producción de PG, tiene poco efecto en el flujo sanguíneo renal. Sin embargo, durante la activación - del sistema presor endógeno o con la administración de sustancias presoras, la maniobra resulta en una considerable reducción en el flujo sanguíneo renal y en la tasa de filtrado glomerular tanto en humanos como en animales de experimentación (6, 22). La norepinefrina, angiotensina y vasopresina estimulan la producción de PGE2 y de PGI2 probablemente cerrando un asa de retroalimentación. Por lo tanto, el mejoramiento en la producción de PG bajo condiciones de actividad vasoconstrictora aumentada, contribuye significativamente al mantenimiento del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtrado glomerular. Esta interacción de PG y vasoconstrictores también ha sido demostrada por Edwards, usando arteriolas renales aisladas de riñón de conejo. En estos experimentos, el ácido araquidónico produjo una rápida relajación del tono de las arterias interlobares y de arteriolas aferentes y eferentes preparadas con norepinefrina, efecto que era prevenido cuando las preparaciones se co-incubaban con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NAINE). En dichas arterias y arteriolas, la PGE2 y la PGI2 antagonizaron el efecto vasoconstrictor tanto de norepinefrina como de Angiotensina II en estos segmentos vasculares. Estas observaciones son de gran interés,

ya que las arteriolas aferentes y eferentes representan el principal sitio de resistencia al flujo sanguíneo en el riñón y a que su tono es de principal importancia en la determinación de la tasa de filtrado glomerular. Las interacciones específicas de PGI<sub>2</sub> con constricción arteriolar eferente inducida con angiotensina, puede también ayudar a explicar el porqué la PGI<sub>2</sub> puede tener un papel específico en la retroalimentación túbulo-glomerular con fines de regulación. (26). Aún más, la PGE<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub> generadas en el sitio glomerular-yuxtaglomerular pueden estimular la producción y liberación de renina y por lo tanto influenciar la formación local de angiotensinógeno. (1,2,3,23,25,26,28).

Muy probablemente los mecanismos de acción celular de PGE<sub>2</sub> y de PGI<sub>2</sub> tanto para la relajación del músculo liso como para la liberación de renina, sea por vía de la generación de AMP cíclico. La activación de adenil ciclasa por PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> ha sido demostrada en músculo liso vascular, glomérulos aislados y cultivo de células mesangiales. La producción local de renina, angiotensina II, PG y AMP cíclico y sus respectivas interacciones, son idealmente involucradas en la regulación de la función glomerular individual. (1,2,3,23).

Dejando a un lado a las arteriolas, el glomérulo es la principal fuente de síntesis de PG en la corteza renal. El glomérulo de rata produce principalmente PGE<sub>2</sub> y PGP<sub>2</sub> alfa y en menor cantidad PGI<sub>2</sub> y tromboxano B<sub>2</sub>. El glomérulo humano sintetiza principalmente PGI<sub>2</sub> y en menor cantidad PGE<sub>2</sub>, PGP<sub>2</sub> alfa y TXB<sub>2</sub>.

La localización de la síntesis de PG dentro del glomérulo ha sido estudiada utilizando cultivos primarios de células glomerulares. El cultivo de células mesangiales de rata, produce casi exclusivamente PGE<sub>2</sub>, mientras que las células mesangiales humanas producen predominantemente PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>, similares a las aisladas en el glomérulo humano. Los cultivos de células epiteliales de glomérulo de rata parecen tener el mismo perfil que -

las células mesangiales pero la cantidad de PG producidas puede ser menor.

Cierto número de agentes vasoactivos pueden influenciar la síntesis de PG. La angiotensina II aumenta "in vitro" la producción de la PGE2 y PGI2 en el glomérulo aislado, lo cual por in-munoensayo ha sido demostrado "in vivo". Existen otros factores que "in vitro" estimulan la síntesis de PG como la vasopresina (25), el factor activador plaquetario, bradicinina, inhibidores de la convertasa, peróxido de hidrógeno, hipoxia y el proceso de endocitosis-fagocitosis. Dentro de las condiciones que "in vivo" mejoran la síntesis de PG en el glomérulo aislado, se han demostrado : ablación renal, hipertensión, ligamiento ureteral unilateral y glicerol. (2,3).

El papel de las PG glomerulares, no puede sin embargo estar restringido a los aspectos hemodinámicos. La PGI2 y la PGE2, - juegan papeles activos durante los estados inflamatorios agudos y crónicos. En suma, el tromboxano puede ser considerado como un mediador de inflamación aún dentro del glomérulo. Durante la inflamación aguda, la PGI2 y la PGE2 pueden ser pro-inflamatorias al contribuir al componente exudativo vascular, lo que puede aumentar la permeabilidad glomerular a las proteínas, resultando en proteinuria. Durante la inflamación crónica, tanto la PGE2 como la PGI2 pueden tener acciones antiinflamatorias al inhibir la actividad linfocitaria y disminuir la liberación de enzimas lisosomales y quimiotaxis de células polimorfonucleares.

La síntesis de PG glomerular y especialmente mesangial, también ha sido implicada en la liberación de eritropoyetina. De acuerdo a esta hipótesis, la hipoxia mesangial resulta en un aumento de la PGE2, lo que produce liberación de eritropoyetina de las células mesangiales. (1,2,3,22,28).

El túbulo proximal y la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, producen muy poca cantidad de PG, lo cual

es consistente con la ausencia de actividad detectable de ciclo oxigenasa-peroxidasa en dichos segmentos, por métodos histoquímicos o de inmunofluorescencia. También se ha establecido la posible participación de las PG de interferir con el manejo de líquidos, electrolitos y fosfatos, en el túbulo proximal renal.(2,3). Las células de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, pueden tener habilidad para producir prostaglandina E2 y PGE2 alfa, pero ésta es limitada en comparación de otras como los túbulos colectores. A pesar de esto, algunos estudios sugieren que el asa de Henle puede ser la mayor fuente de las PG urinarias. Esto puede ser debido a entrada de PG generadas por las células intersticiales de la médula adyacentes al asa de Henle a la luz tubular. Las células intersticiales medulares están en estrecho contacto con la vasa recta y la porción ascendente del asa de Henle. La PGE2 generada por las células intersticiales puede influenciar el transporte de cloruro de sodio a través de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. El papel de las PG en el manejo renal del cloruro de sodio ha sido ampliamente propuesto, pero aún permanece algo controversial. En forma similar, la inhibición del transporte de cloruro de sodio por PGE2 no ha podido ser demostrada en forma uniforme, lo cual podría sugerir la participación de otros metabolitos del ácido araquidónico a este nivel, ya que recientemente se ha demostrado que el riñón también puede metabolizar ácido araquidónico por NADPH (fosfato de nicotamida-adenin-dinucleótido) reducido, dependiente de enzimas del citocromo P450, a través de epoxigenación de las dobles ligaduras. Lo que hace que la vía metabólica de la epoxigenasa podría en forma independiente de PG, influenciar el manejo de agua y electrolitos por el asa de Henle y el túbulo. (1,2,5).

La síntesis de PG en el túbulo colector es relativamente baja, pero aumenta progresivamente hacia niveles muy altos en .

los túbulo colectores corticales y medulares. Esto ha sido demostrado por métodos de inmunofluorescencia de la actividad de la ciclooxigenasa y por la determinación de síntesis de PG en túbulo microdisecados.

Desde la observación original de que la PGE1 inhibe el efecto de la hormona antidiurética en la vejiga urinaria del sapo y en el túbulo colector de los mamíferos, la interacción de la vasopresina con las PG ha atraído mucho interés. Múltiples estudios han confirmado que la PGE1 y la PGE2 antagonizan la acción de la vasopresina en túbulo colectores de conejo perfundidos en forma aislada y en la vejiga urinaria del sapo (ambos "in vitro"), y en experimentos con otros animales y en el ser humano ("in vivo"). (2,3).

El principal efecto de las PG en los mecanismos de concentración es mediante la interferencia con el mecanismo de acción celular de la vasopresina. La PGE2 interfiere con la generación de AMP cíclico inducido por vasopresina probablemente vía una subunidad inhibitoria de la adenil ciclasa. Aunque probablemente también tengan participación algunos metabolitos del ácido araquidónico diferentes a las PG, que provienen de vías diferentes a la ciclooxigenasa. (2,3,23,27).

La interacción de vasopresina y PG en la función del túbulo colector también puede estar influenciada por la bradicinina. "In vivo", la administración de cininas produce un aumento de la excreción urinaria de sodio y resistencia a la acción antidiurética de la vasopresina. La interpretación de estos resultados se ha complicado por el aumento concomitante en el flujo sanguíneo renal, tasa de filtración glomerular y producción de PG renales. Las interacciones directas entre vasopresina, PG y cininas para alterar la función epitelial, son sugeridas por su sitio efector común en los túbulo distal y colector. Se ha encontrado que la bradicinina estimula la síntesis de PGE2. En

to indica que en el túbulo colector, la bradicinina interfiere predominantemente con la acción de la vasopresina mediante la estimulación de la síntesis de PGE2. Por tanto, la generación de PGE2 en su turno, interfiere con la acción celular de la vasopresina, aunque no se pueden excluir aún efectos no relacionados con PGE2 de la bradicinina en el túbulo colector. (1,2).

En suma, a la interferencia directa con la acción de la vasopresina en el túbulo colector, las PG podrían también alterar los mecanismos de concentración renal por aumento del flujo sanguíneo medular renal, llevando a un lavado de solutos y disipación del gradiente osmótico requerido para la reabsorción de agua. Las PG también pueden influir en la composición medular de solutos mediante la disminución del transporte de sodio y acumulación de urea en la médula. Ambos efectos podrían ser independientes de vasopresina. En consistencia con esta formulación, la concentración de cloruro de sodio medular aumenta después de la inhibición de la síntesis de PG y disminuye después de la administración de PGE2. (2,4).

Además de los túbulos colectores, las células intersticiales reno-medulares, son la segunda fuente principal de síntesis de PG en la médula renal. Las células intersticiales cultivadas producen predominantemente PGE2. La síntesis de PGE2 puede ser estimulada por angiotensina II, vasopresina y bradicinina. En suma, el medio hipertónico aumentará también la síntesis de PG. Esto puede ser de importancia con cambios en la tonicidad reno-medular que ocurren durante la diuresis-antidiuresis. La síntesis de PG por las células intersticiales de la médula puede ser importante para mantener el flujo sanguíneo en esta pobremente oxigenada e hipertónica región del riñón. Esto puede ser ilustrado por la disminución preferencial en el flujo sanguíneo reno-medular observado durante la inhibición de la formación de PG.

La estrecha asociación anatómica de las células intersticia

les con la vasa recta, la porción delgada del asa de Henle y la porción interna del túbulo colector medular, la hace atractiva para especular que las PG generadas por estas células podría directamente influenciar la función de estas estructuras. La PGE2 vía sus propiedades vasodilatadoras, podría aumentar el flujo sanguíneo a través de la vasa recta y podría directamente alterar los parámetros de transporte del asa de Henle y del túbulo colector. (2,3,4).

Finalmente la inhibición a largo plazo de la síntesis de PG, podría resultar en isquemia reno-medular, lo que podría llevar eventualmente a la necrosis papilar, como ha sido observado en el abuso crónico de analgésicos, subrayando que tal efecto es eventual, debido a que la necrosis papilar en pacientes reumáticos con ingesta crónica de inhibidores de PG, no es frecuente. (24, 27,29,30,31,32,33).

La síntesis de PG sigue un patrón específico a lo largo de la nefrona. Esto permite a las PG actuar como moduladores de diferentes funciones de la nefrona con la meta de mantener la homeostásis local más que la sistémica.

Por tanto, las PG pueden de alguna manera ser etiquetadas con un rol citoprotector. Esta hipótesis es consistente con la observación de que durante condiciones de normovolemia, la inhibición de la síntesis de PG tiene poco efecto o ninguno sobre la función renal. (2,3,5).

Cuando la función renal es exigida por depleción de líquidos y electrolitos o por sobrecarga de los mismos, o por enfermedad renal, la generación local de PG y su acción a este nivel se vuelven un factor importante para la protección del respectivo compartimento renal dañado. Este concepto es apoyado por la observación clínica de que la mayor parte de los efectos indeseables de los antiinflamatorios no esteroideos (NAINE) a nivel renal, se presentan precisamente bajo condiciones predominantes de stress renal. (1,2,3,22,23).



Por otro lado, el efecto de protección local proporcionado por las PG en el riñón, puede en algún momento traducir daños o defectos tempranos en el mismo, sin que exista aún evidencia de lesión estructural demostrable, lograndose tal efecto como mecanismo compensatorio de homeostasis local, de tal manera que las lesiones renales incipientes podrían alterar la función de PG en este sitio, aún antes de la demostración histopatológica del daño, formulaciones que son de mucho interés en el presente trabajo.

#### EFFECTO DE LOS MEDICAMENTOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (MAINE) EN LA FISILOGIA RENAL.

Los MAINE inhiben la actividad de la cicloxigenasa y por ende, la síntesis de PG. Varios estudios en humanos han sido realizados para valorar el papel de las PG (PGE2 y PGP2 alfa) en el control del funcionamiento renal. (4,11,12).

Los efectos de los MAINE en la tasa de filtración glomerular y flujo sanguíneo renal en voluntarios normales humanos ha sido evaluada en múltiples estudios. En general, los estudios en humanos con ingesta normal de líquidos y sales han mostrado muy poco o ningún efecto en la hemodinamia renal con la administración de MAINE. Los efectos del ácido acetil salicílico (AAS) e indometacina en la hemodinamia renal han sido los más estudiados. Beeley y Kendall en 1971 estudiaron 13 voluntarios y encontraron que 20 mgr/kg de AAS reducía agudamente la velocidad de filtración glomerular en un promedio del 11%. Un estudio subsecuente por Robert, empleando la administración intravenosa de AAS 9 l gramo), demostró un 30% de reducción en el filtrado glomerular. Sin embargo, la repetición de este mismo protocolo por otros investigadores como Haylor y Berg no encontraron ningún efecto del AAS sobre el flujo sanguíneo renal o sobre la tasa de filtrado glomerular (TFG). Dos de tres voluntarios estudiados por Kimberley y Plotz, tuvieron más del 25% de reducción en

la TFG después de recibir AAS por 7 días con niveles plasmáticos mayores a 20 mg/dl. Sin embargo, Muther, Bennett y Burry en diferentes protocolos fueron incapaces de documentar cambio en la creatinina o en su aclaramiento con cromo 51 etiquetado, con terapia crónica con AAS. (7,11).

Con varias excepciones, ni la administración a corto ni a largo plazo de indometacina, ha producido cambios significantes en la hemodinamia renal de sujetos con sodio normal. Sin embargo, Kramer demostró una disminución de un 30% en el flujo plasmático renal efectivo pero no el TFG con la administración a corto plazo de indometacina, por vía oral, en voluntarios sanos durante una carga de volumen isotónica. Nowak y Wennmalm también establecieron los efectos a corto plazo de la indometacina al administrarse intravenosamente en sujetos normales, observando un aumento transitorio del 30% en la resistencia vascular renal, así como un aumento en la resistencia vascular periférica, sistémica y esplácnica, y de la presión sanguínea. También se ha demostrado el efecto vasoconstrictor de la indometacina en la circulación cerebral y coronaria humanas. Pavre también encontró que la administración de 150 mgr al día de indometacina no tiene efecto en la función renal, pero si se le añade triamterene (diurético ahorrador de potasio), a dosis de 200 mgr al día, se inicia una dramática reducción en el aclaramiento de creatinina en 2 de 4 sujetos normales con sodio normal. En contraste, el furosemide, hidroclorotiazida y espironolactona, cuando se añaden a la indometacina, no alteran el aclaramiento de creatinina. De los cuatro diuréticos, solo el triamterene, cuando es dado por vía oral, estimula la excreción urinaria de PG, lo que sugiere relación entre la nefrotoxicidad de los MAINE a la supresión en la síntesis de PG. (1,4,7,11).

Los MAINE pueden alterar la hemodinamia renal en voluntarios normales cuando el balance de sodio o agua es cambiado. Donker

encontró que la indometacina causaba una pequeña reducción pero significativa de la TFG de 113 a 108 ml/minuto en individuos con ingesta normal de sodio, efecto que era magnificado al depletar de sodio a los individuos. Muther, recientemente ha documentado disminución de la TFG en 10 sujetos sanos, después de una restricción severa de sodio dietético y terapia concomitante con AAS. La administración oral de indometacina por corto -- plazo reduce el flujo plasmático renal efectivo pero no la TFG en voluntarios sanos depletados de sodio. La TFG en sujetos normales en inmersión hasta el cuello (maniobra utilizada para expandir el volumen extracelular), depletados o con sodio normal, no cambió cuando se les administró indometacina.

Recientemente ha sido posible evaluar a los inhibidores de la sintetasa de tromboxano en forma específica. El Dazoxiben solamente reduce la excreción urinaria de TXA2 en un 30%, sin que cambie la excreción urinaria de otros prostanoïdes. No se reportaron cambios en la hemodinamia renal. La administración de un nuevo inhibidor de tromboxanos, el Dazmegrel, por 14 días, en 20 sujetos voluntarios, redujo la excreción urinaria de TXB2 en un 70%, pero no tuvo efectos en el flujo plasmático renal -- efectivo o en la TFG. (4,11).

En resumen, el flujo sanguíneo renal y la TFG en humanos en reposo, que depende de la síntesis de PG es mínimo. La inhibición de la ciclooxigenasa por MAINE bajo tales condiciones, no esperará tener ningún efecto deletéreo significativo en la hemodinamia renal. (4).

Sin embargo, la sola restricción de sodio y/o con tratamiento diurético, puede poner a individuos normales en riesgo de disminución de la función renal después de la administración de MAINE. Presumiblemente, la restricción de sodio y/o los diuréticos, aumentan la dependencia del flujo sanguíneo renal y la TFG a las prostaglandinas renales y potencian los efectos deletéreos de la in

hibición de la ciclooxigenasa por MAINE. (4,11).

Aunque es generalmente aceptado que PGE2 y PGI2 son natriuréticas, los efectos de la inhibición de su síntesis por MAINE es más difícil de demostrar. Los efectos de MAINE en la excreción de sodio han sido demostrados solamente en estudios que evalúan los efectos a corto plazo de la administración de tales medicamentos. El mecanismo preciso de este efecto en la excreción de sodio aún no está claro. Se han implicado cambios en la carga filtrada de sodio (por alteraciones en la hemodinamia renal), así como una mejoría directa de la reabsorción tubular de solutos. (4,11).

Los efectos de MAINE en el aclaramiento de agua libre también son difícil de demostrar, a pesar de la evidencia experimental de los efectos diuréticos de PGE2. La inhibición de PG por MAINE podría interferir con la dilución urinaria a través de un flujo sanguíneo cortical y medular disminuido, reducción en el contenido medular de solutos, o mejoría de las acciones hidrominiméticas de vasopresina. A pesar de los efectos deletéreos potenciales de estos agentes en la excreción de agua, la hiponatremia debida a MAINE es exageradamente rara, aún en pacientes con predisposición a desarrollarla. La administración intravenosa a corto plazo de AAS, redujo el aclaramiento de agua libre en 8 hombres sanos. Sin embargo, la administración a largo plazo de indometacina, carprofén y AAS, ha fallado en alterar la excreción de agua en sujetos normales hidratados. Berl y Gullner demostraron un aumento en la osmolaridad urinaria y una disminución en la excreción de agua libre en individuos normales, después de una inyección de vasopresina por vía endovenosa, por lo que la administración de MAINE puede tener efectos indeseables en sujetos con estados de exceso de vasopresina. La reabsorción de agua fue también mejorada por compuestos como la indometacina en sujetos normales en quienes la liberación de vasopresina fue induci-

da por expansión hipertónica de volúmen. Rocientemente Zipser, demostró que el Dazmegrol, no tenía efecto en la excreción de agua. (4).

En resumen, estos datos de los efectos de los MAINE en la excreción renal de sal y agua, sugieren que la supresión a corto plazo del sodio renal y eliminación del agua que ha sido demostrada en algunos estudios, no persiste durante la administración a largo plazo de estas drogas en sujetos normales. La retención de sodio que produce edema, ganancia significativa de peso o hiponatremia, no ocurre en sujetos normales, lo que sugiere que el control del metabolismo del agua y sal debe estar estrechamente regulado y puede ser mantenido a pesar de la inhibición de la síntesis de PG renales. (1,4,11,27).

Los efectos de los MAINE en la actividad de renina plasmática en sujetos normales parece ser variable, aunque la mayoría de los estudios demostraron su efecto supresor. En 1976, Donker demostró una persistente disminución de la actividad de renina plasmática tanto en voluntarios normales con sodio normal, como depletados de sodio, después del tratamiento con indometacina. Un número importante de estudios subsiguientes han confirmado estos datos. El AAS en un estudio a corto plazo, causó solamente una disminución pequeña e insignificante de la actividad de la renina plasmática, pero produjo cambios en la relación urinaria de sodio y K, consistente con un efecto similar de tipo mineralocorticoide. Muther no encontró ningún efecto en la administración de AAS a largo plazo en la actividad plasmática de renina estimulada con depleción de sodio. Virtualmente ningún estudio ha demostrado una disminución significativa de la excreción de K después de la administración de MAINE. El K sérico al parecer no se modifica o aumenta ligeramente dentro de los mismos rangos normales. (4,11).

En contraste a los cambios mínimos del K en sujetos normales, la hiperkalemia rápida y repentina ha sido reportada en an

cianos con antecedentes de insuficiencia renal leve, a quienes se les administró indometacina o piroxicam para su artritis. El grado de hiperkalemia fue mayor al esperado para las cifras de TPG que presentaron. Se ha sugerido como posibilidad de estas alteraciones al hipoadosteronismo secundario, ya que hay relación entre la producción de renina y las PG renales, las cuales al inhibir su síntesis disminuye a la angiotensina II, con los efectos subsecuentes. Alternativamente los inhibidores de PG, pueden inhibir directamente la liberación de aldosterona independiente de la inhibición de la ciclooxigenasa. (4,27).

Hay cierto número de casos reportados en sujetos relativamente normales que describen efectos nefrotóxicos de los MAINE que no resultan claramente de la inhibición de la síntesis de PG. Se ha reportado que los MAINE producen nefritis intersticial - acompañada de fusión de los podocitos epiteliales glomerulares y síndrome nefrótico. Aunque el fenoprofén abarca a más de la mitad de los casos reportados, otros MAINE como el culindac han sido reportados. La proteinuria ocurre en forma impredecible - después de períodos variables de exposición a los MAINE, que por lo general es de meses. El síndrome nefrótico y la insuficiencia renal son reversibles, bastando por lo general con la suspensión del medicamento, aunque algunos casos requieren de tratamiento con corticoesteroides. A diferencia de la nefritis intersticial alérgica, desarrollada por otras drogas como penicilinas y cefalosporinas, el infiltrado intersticial en este síndrome está caracterizado por una predominancia de células T, aunque los linfocitos B también están presentes. (4,24,27,30,31).

Se desconoce cómo los MAINE producen esta anomalía o cómo la nefritis intersticial altera la permeabilidad de la membrana basal glomerular a la albúmina. (16,30,31,32,33).

Otros efectos nefrotóxicos de los inhibidores de la ciclooxigenasa han sido descritos en forma anecdótica. Diferentes tipos de MAINE han sido reportados como causa de necrosis papilar.

Recientemente 4 casos incluyendo dos en sujetos sanos fueron reportados, en donde una infección de vías urinarias precipitó disfunción renal aguda en pacientes que ingerían MAINE. Otro artículo reciente, reportó 6 pacientes que tomaban estos agentes, - entre 3 meses y 5 años, y quienes presentaron insuficiencia renal crónica; cinco de los seis tuvieron fibrosis en la biopsia renal, y la urografía en los seis mostró necrosis papilar. (4, 30,32).

Aunque la administración a corto plazo de los MAINE a voluntarios sanos puede reducir el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, la excreción de sodio y la actividad de renina plasmática, la administración a largo plazo no ha resultado en efectos significativos o de importancia clínica de la función renal. Estos estudios sugieren que otros mecanismos de control pueden intervenir en la presencia de inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales para mantener una hemodinamia renal normal y un metabolismo de sal y agua adecuado. (4).

Cuando sujetos normales son estimulados a "stress" por depleción de sodio o mediante estimulación de la secreción de vasopresina, los MAINE pueden afectar en forma indeseable la función renal. Esto al parecer también está directamente relacionado al tipo de medicamento utilizado, la dosis empleada y al tiempo de administración del mismo, así como del estado renal - previo del sujeto a quien se administra MAINE. (4,30,31,33).

El uso clínico apropiado de todos los MAINE, requiere de - consideraciones cuidadosas de los factores de riesgo que predisponen a la nefrotoxicidad y un seguimiento estrecho debe ser realizado cuando se administran a pacientes con riesgo elevado como son: mayores de 70 años, daño renal previo demostrado por elevación de azoados o disminución del filtrado glomerular, hipertensos que ingieran diuréticos (triamterene), pacientes deshidratados, estados hiponatrémicos y obviamente pacientes con hipersensibilidad a estos medicamentos. (4,11,31,32,33).(24,30).

B) R I Ñ O N      Y  
D I A B E T E S



La Diabetes mellitus afecta la estructura y función del riñón en diferentes formas, y es una complicación frecuente que puede causar la muerte en el diabético. (8,34).

Se han descrito cuatro formas de lesión: 1) Glomeruloesclerosis, 2) Arterioesclerosis de las arteriolas aferente y eferente, 3) Arterioesclerosis de la arteria renal y de sus ramas intrarenales, y 4) Depósitos peritubulares de glucógeno, grasa y mucopolisacáridos. La lesión glomerular ha recibido mucha atención, probablemente debido a su temprana descripción.

La glomeruloesclerosis puede ser nodular (Enfermedad de Kimmelsteil-Wilson), con existencia de material hialino glomerular; puede ser difusa, que es la más frecuente, y en donde hay engrosamiento de regiones intercapilares y mesangiales. La patogénesis de ambas aún no está del todo comprendida, y se involucran factores genéticos y metabólicos relacionados a la diabetes.(8,9).

Es por demás conocido, que la nefropatía diabética se llega a presentar en forma temprana en pacientes con diabetes insulino-dependiente, y que su aparición en los no insulino dependientes, es a plazo mucho mayor. También se conoce, que algunos pacientes pueden tener a la nefropatía como dato inicial de presentación de la alteración endocrinológica, estableciéndose que las hiperglicemias subclínicas (asintomáticas) en este tipo de pacientes pueden ser las responsables del daño renal. Otros factores que pueden intervenir en la modificación del desarrollo de la lesión renal son: el aspecto genético, el tiempo del estado hiperglicémico, deficiencia de insulina, presencia de hipertensión y presencia de infección repetitiva renal. Se ha establecido el hecho de que la estenosis de la arteria renal y la disminución del flujo renal, protegen al riñón del desarrollo de la glomeruloesclerosis diabética. (8).

Otro hecho establecido, es que un gran número de pacientes con nefropatía diabética, no tiene correlación entre la severidad de la glomeruloesclerosis (patrón histológico) y la aparición de signos o síntomas de lesión renal (patrón clínico), y que por lo general el establecimiento de una correlación entre ambos patrones se logra después de mucho tiempo de evolución del cuadro metabólico (más de 10 años). (8,9).

Otro evento relacionado a la nefropatía diabética, es la pérdida del efecto de barrera a nivel glomerular. Desde el punto de vista funcional, la pared del capilar glomerular generalmente ha sido vista como un cedazo molecular poroso, capaz de permitir la filtración libre de agua y de solutos plasmáticos pequeños, restringiendo el paso de grandes moléculas como las proteínas plasmáticas; dichos poros al parecer de forma cilíndrica, tienen un diámetro promedio de 104 armstronga. Cuando la lesión renal en el diabético se establece, el tamaño de éstos poros se amplía permitiendo el paso de proteínas plasmáticas a la orina, aunque éste no es el evento único, ya que la alteración puede verse acelerada y/o facilitada por repulsión electrostática ejercida por la pared dañada del capilar glomerular sobre las macromoléculas cargadas negativamente. (8,9,10,16,35).

Todo esto conllevaría a la presencia de proteinuria, que es la principal manifestación de la nefropatía diabética. El filtrado glomerular puede estar normal o ligeramente elevado en fases tempranas de daño renal con glomeruloesclerosis; conforme la diabetes evoluciona, la proteinuria se incrementa en forma paulatina hasta llegar a causar síndrome nefrótico. Cuando se inicia la proteinuria, se espera pérdida progresiva del filtrado glomerular hasta llegar a la insuficiencia renal severa en 5 a 7 años, pero cuando la proteinuria es en rango nefrótico, el paciente puede fallecer en menos de 2 años de evolución. (8, 13, 14,15).

Existen diferentes estudios en donde se ha establecido el papel de los MAINE sobre la proteinuria, llegando a ser propuestos en ocasiones como parte de la terapéutica de la misma, aunque su papel en otras entidades patológicas no ha sido estudiado a fondo. Se han utilizado diferentes MAINE como parte del esquema terapéutico del síndrome nefrótico cualquiera que sea su causa, ya que básicamente funciona en la misma forma: al inhibir la síntesis de PG, existe disminución en la tasa de filtración glomerular y por ende en la tasa de proteínas filtradas y eliminadas por vía renal en riñones dañados. El AAS mantiene dicha propiedad funcional y actúa en el mismo sentido descrito, se le ha utilizado en el síndrome nefrótico de cualquier etiología incluyendo la de origen o participación vascular, aunque los resultados en la disminución de la proteinuria en cualquiera de estos casos es difícil de pronosticar, ya que no son consistentes. Así mismo se han descrito diferentes agentes terapéuticos como los meclofenamatos, captopril, indometacina y otros MAINE para intentar la inducción del efecto referido, aunque su uso rutinario en la proteinuria aún es controversial. (16,17,18,19).

Probablemente el efecto menos pronosticable o más resistente, es cuando existe daño vascular puro sin participación glomerular, aunque aún no se encuentra bien estudiado.

Así mismo, la participación de PG en algunos eventos iniciales de ciertas nefropatías no ha sido establecido del todo, tal es el caso de la nefropatía diabética, en donde se ha determinado que puede existir aumento en la concentración de prostaglandinas como la PGE<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub>, aumento que podría estar relacionado a la presencia de daño renal estructuralmente no detectable y establecido como mecanismo compensador o regulatorio para mantener cambios hemodinámicos renales (locales) con fines de tipo homeostático. Es necesario mencionar que el daño renal en el

diabético involucra arteriolas y glomérulos, sitios en donde se han demostrado actividad importante de síntesis de prostaglandinas y de otros metabolitos del ácido araquidónico. Esto puede tener relevancia en la detección de lesiones incipientes en fases muy tempranas de la nefropatía diabética que involucre en forma importante a los derivados de ciclooxigenasa, aunque puede existir participación de derivados de la lipoxigenasa, aunque se desconoce aún su participación a este nivel. (8,10,20,34).

II) EFECTO DE LA INHIBICION  
DE PROSTAGLANDINAS CON  
MEDICAMENTOS ANTINFLAMATORIOS  
NO ESTEROIDEOS SOBRE EL  
FUNCIONAMIENTO RENAL DE  
PACIENTES CON DIABETES  
MELLITUS NO INSULINO  
DEPENDIENTE SIN EVIDENCIA  
DE NEFROPATIA.

## INTRODUCCION.

Las PG renales pueden tener participación en la fisiopatología de la nefropatía diabética, como mecanismo compensador por daño renal con fines homeostáticos; antes de que el efecto de barrera se pierda por las alteraciones estructurales generadas por el desequilibrio metabólico de los hidratos de carbono.

Presuponiendo que las PG se incrementan como respuesta al daño renal temprano, sin evidencia de lesión histopatológica demostrable, la administración de un medicamento antiinflamatorio no esteroideo como el AAS, bloquearía dicha síntesis de PG, con la consecutiva caída de la producción de éstas, con lo que se esperaría una disminución del flujo renal y por tanto una reducción en la tasa de filtración glomerular que a su vez sería mucho más importante que la reducción del filtrado glomerular en sujetos sanos con la administración de estos medicamentos, de lo que podría inferirse la participación prostaglandínica en el daño renal temprano en pacientes diabéticos.

Para tal efecto se pretendió valorar si el efecto inhibitorio de prostaglandinas con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como el ácido acético salicílico, puede ayudar al diagnóstico temprano de la lesión renal en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente, así como el posible papel compensatorio de las prostaglandinas en la función glomerular en estos pacientes.

## MATERIAL Y METODOS.

Para el protocolo se capturaron 36 pacientes en total, 18 diabéticos (Grupo Problema) y 18 pacientes no diabéticos (Grupo Control) en la Consulta Externa del Hospital General de México de la Secretaría de Salud, y en las unidades 308 y 110 de Medicina Interna del mismo.

En el grupo Problema se incluyeron 18 pacientes (11 mujeres y 7 hombres), con diagnóstico de diabetes mellitus no insulino dependiente, compensada, entre los 40 y 65 años de edad (media 52 años), no hipertensos, sin ingesta de diuréticos, sin antecedentes de hipersensibilidad a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, sin datos de enfermedad úlcero-péptica y sin evidencia alguna clínica o por laboratorio de daño renal, debiendo tener todos los resultados de laboratorio iniciales dentro de la normalidad; se les subdividió para formar 2 grupos de 9 pacientes cada uno: al primero, Grupo I se les administró una tableta de 300 mgr de ácido acetil salicílico por vía oral, en dosis única matutina, por 6 días (días 1 a 6), y al segundo, - Grupo II, se les administró placebo (almidón), una cápsula por vía oral, en dosis diaria matutina, por el mismo lapso de tiempo. Se tomaron para ambos grupos los siguientes datos clínicos: edad, peso, talla, tensión arterial, frecuencia cardíaca, tiempo de evolución de la diabetes y medicamentos utilizados para su control, y en los días 0 y 7, se tomaron los siguientes exámenes de laboratorio: Filtrado glomerular, Química sanguínea que incluyó glucosa, urea, ácido úrico y sodio sérico y creatinina sérica.

El grupo control constó de 18 pacientes (10 mujeres y 8 hombres), no diabéticos, cuyas edades fluctuaron entre 40 y 65 años de edad (media de 51.2), no hipertensos, sin ingesta de diuréticos, sin antecedentes de hipersensibilidad a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, sin datos de enfermedad úlcero-péptica y sin evidencia alguna clínica o de laboratorio de daño renal, quienes de la misma forma fueron subdivididos en 2 grupos de 9 pacientes cada uno, administrándose al primero, Grupo I, ácido acetil salicílico y al segundo, Grupo II, placebo, a las mismas dosis, vías y horarios de administración que en el grupo problema, utilizándose también los mismos patrones clínicos y

de laboratorio realizados para el grupo Problema.

Las unidades de medición consideradas para los exámenes de laboratorio fueron las usuales para cada determinación, y sus valores normales los estandarizados por el laboratorio de procesamiento del Hospital General de México de la S.S. en la siguiente forma:

Filtrado glomerular:	70-150 ml/min.
Glicemia	70-110 mgr/% .
Urea:	15-38 mgr/% .
Acido Urico:	3-7.5 mgr/% .
Creatinina Sérica:	1.0-1.5 mgr/L .
Sodio Sérico:	136-145 mEq/L .

Cabe mencionarse que los pacientes tuvieron que firmar carta de consentimiento para participar en el protocolo, teniendo la libertad de abandonarlo en el momento que lo desearan.

Los datos fueron estadísticamente analizados con la prueba de "T" de Student, tomándose como estadísticamente significativos los resultados con p menor de 0.05.

#### RESULTADOS.

De los 36 pacientes analizados, ninguno presentó alteración alguna atribuible a la administración del ácido acetil salicílico (AAS), al placebo o al procedimiento de toma de muestras en sí.

Respecto a la edad, el promedio para el grupo problema fue de 52 años, mientras que para el grupo control fue de 51.2 años, no existiendo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. (TABLA A).

En cuanto al sexo, en el Grupo Problema se incluyeron 11 - mujeres y 7 hombres, mientras que en el grupo control se incluyeron 10 mujeres y 8 hombres, resultados que tampoco tuvieron ninguna significancia estadística. (TABLA B).



TABLA A.

GRUPO	X	
PROBLEMA	52 años	N.S.
CONTROL	51.2 años	

X- Promedio  
NS- No significativo

TABLA DE COMPARACION SEGUN LA EDAD  
ENTRE EL GRUPO PROBLEMA Y EL GRUPO  
CONTROL.

TABLA B.

GRUPO	H	M	TOTAL	
PROBLEMA	7	11	18	N.S.
CONTROL	8	10	18	

H- Hombres  
M- Mujeres  
NS-No Significativo

TABLA DE COMPARACION SEGUN EL SEXO  
ENTRE EL GRUPO PROBLEMA Y EL GRUPO  
CONTROL.

En la Tabla I se analizan los resultados comparativos dentro del grupo de diabéticos, tanto basales, como después de la administración del AAS o del placebo. Como puede observarse, ninguno de los resultados obtenidos tiene valor estadístico significativo. Respecto a los patrones de comportamiento individual para cada variable, los de glucosa, urea, ácido úrico y creatinina sérica mantienen un patrón comparativo similar, prácticamente sin modificación, tanto para el grupo con administración de AAS, como para el de placebo, la única variable que mostró cierta tendencia a disminuir fue la del filtrado glomerular aunque su porcentaje de disminución global, no mostró ninguna significancia estadística.

En la tabla II, se comparan los resultados tanto basales como después de la administración del AAS o del placebo dentro del grupo de los controles. Como puede observarse, ninguno de los resultados mostró significancia estadística, y el patrón de comportamiento analítico es muy similar al del grupo de los diabéticos analizados previamente. Respecto a las tendencias individuales para cada una de las variables analizadas, prácticamente se mantuvieron iguales en su comportamiento, sin mostrar ninguna tendencia de disminución en el filtrado glomerular entre el grupo que recibió AAS y el que recibió placebo.

En la tabla III, se comparan los resultados después de la administración del AAS entre el grupo de diabéticos (problema), y el grupo control. El análisis estadístico comparativo entre ambos grupos no mostró ninguna significancia estadística. En el análisis de tendencia individual, tanto la glucosa como el ácido úrico mostraron tendencia ligera al aumento, aunque el análisis global no fue significativo. El filtrado glomerular mostró un patrón estadístico de comportamiento prácticamente igual para ambos grupos.

Respecto al tiempo de evolución de la diabetes mellitus, la variación de tiempo en el grupo Problema fue de 1 a 6 años, teniendo promedio de 3.7 años de evolución. Para hacer un análisis completo respecto al tiempo de evolución del problema - diabético, se formaron 3 grupos de acuerdo al tiempo de duración de la endocrinopatía en la siguiente forma: 0 a 1.9 años con 3 pacientes, 2 a 4 años de evolución, 10 pacientes, y 4.1 años en adelante de evolución, 5 pacientes, no existiendo ninguna diferencia estadísticamente significativa respecto a la caída esperada en el filtrado glomerular entre el grupo que recibió AAS o placebo, así mismo, no existieron diferencias con significancia estadística al comparar el resto de parámetros de laboratorio entre ambos grupos.

Con los resultados anteriores, puede inferirse que el patrón de comportamiento de los pacientes diabéticos del grupo - Problema comparado con los pacientes del grupo control, es muy similar tanto en los que recibieron AAS como inhibidor de la síntesis de PG, como con los que recibieron el placebo y que en ninguno de los grupos se obtuvo la caída esperada en el filtrado glomerular ante la administración de antiinflamatorio no esteroideo, lo cual no refleja la existencia esperada de daño renal temprano demostrable; aunque existieron algunas tendencias individuales a la disminución del filtrado glomerular dentro del grupo de diabéticos estas en ningún momento tuvieron significancia estadística demostrable. Así mismo el intento de hallar algún dato de significación respecto al tiempo de evolución de la diabetes en tres diferentes grupos, no fue demostrativo.

TABLA I.

		DIABÉTICOS CON AAS			DIABÉTICOS CON PLACEBO		
		BASAL	A.A.S.	T	BASAL	PLACEBO	"t"
GLUCOSA	X	97	95	N.S.	94.33	96.66	N.S.
	DS	17.93	6.7		11.24	4.06	
UREA	X	28.33	25.66	N.S.	28.16	27.5	N.S.
	DS	5.79	3.85		4.77	1.97	
ACIDO URICO	X	5.2	5.1	N.S.	4.8	4.6	N.S.
	DS	0.619	0.765		0.975	0.597	
CREATININA SERICA	X	1.01	0.98	N.S.	1.0	0.96	N.S.
	DS	0.1439	0.0687		0.152	0.137	
HIDRÓXIDO SODIUM	X	128	127.6	N.S.	120	118.8	N.S.
	DS	5.44	6.6		6.15	6.17	

X= Promedio.

DS= Desviación Standard.

TABLA DE RESULTADOS COMPARATIVOS DENTRO DE GRUPO DE DIABÉTICOS, CON ACIDO ACETIL SALICILICO O Y CON PLACEBO.

TABLA II.

		CONTROL CON A.A.S.			CONTROL CON PLACERBO.		
		BASAL	A.A.S.	"t"	BASAL	PLACERBO	"t"
GLUCOSA	X	98.6	99.6	N.S.	95.8	100.6	N.S.
	DS	14.24	6.15		7.73	8.98	
UREA	X	27.1	25.8	N.S.	27.5	30.8	N.S.
	DS	6.14	4.63		3.86	3.13	
ACIDO	X	5.4	5.5	N.S.	6	5.7	N.S.
UREICO	DS	1.24	1.14		0.95	1.1	
UREAPLASTICA	X	1.06	0.98	N.S.	1	0.95	N.S.
UREICA	DS	0.137	0.146		0.152	0.111	
UREAZO	X	129.8	127.8	N.S.	126.5	124.5	N.S.
UREAZO	DS	11.09	8.17		14.2	11.9	

X= promedio

DS=Desviación estándar.

TABLA DE RESULTADOS COMPARATIVOS DENTRO DEL GRUPO DE  
HO DIABETICOS (COMERCELES), CON ACIDO ACETIL SALICILICO  
Y CON PLACERBO.

TABLA III.

		DIABETICO CON A.A.S.	CONTROL CON A.A.S.	
GLUCOSA	X	95	99.6	N.S.
	DS	6.7	6.15	
UREA	X	25.66	25.8	N.S.
	DS	3.85	4.63	
ACIDO URICO	X	5.1	5.5	N.S.
	DS	0.765	1.14	
CREATININA SERICA	X	0.98	0.98	N.S.
	DS	0.0687	0.146	
FILTRADO GLOMERULAR	X	127.6	127.8	N.S.
	DS	6.6	8.17	

X= Promedio  
 DS=Desviación standard  
 NS=NO significativo

TABLA DE RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE  
 EL GRUPO DE DIABETICOS CON AAS, Y EL  
 GRUPO DE CONTROLES CON AAS.

## CONCLUSIONES.

Con los resultados anteriores, no puede demostrarse en el presente estudio clínico, la posibilidad de realizar el diagnóstico temprano de daño renal en pacientes diabéticos mediante la utilización de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas - como el ácido acetil salicílico.

En un juicio a primera instancia, esta sería la conclusión, pero no puede dejarse a un lado que en el riñón participan además de las prostaglandinas otros sistemas, algunos derivados del ácido araquidónico vía la lipoxigenasa como son los leucotrienos, y otros derivados vía la cicloxigenasa como son los tromboxanos, además de la participación de calcio, calmodulina y cininas, los cuales también pueden participar en la mantención del equilibrio homeostático intrarenal, ante la exigencia presentada por estímulos propios de la diabetes y que dañan al riñón.

Aunque se ha establecido que el daño renal estructural (histopatológico) se presenta en el diabético de más de 10 años de evolución, es obvio el pensar que debe existir daño renal temprano, sin manifestación histopatológica, que podría ser demostrable con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, en pacientes con menor tiempo de evolución, y aunque el descenso esperado en el filtrado glomerular con la administración de ácido acetil salicílico no fue detectada, este simple hecho no descarta ni por mucho esta posibilidad.

Por otro lado, el tamaño de la muestra analizada podría ser limitada para establecer y comprobar estas posibilidades, y probablemente un seguimiento con un mayor número de pacientes podría resultar en positividad de la prueba para diagnosticar el daño renal temprano por este método.

Otro de los factores a analizar es el tipo de medicamento antiinflamatorio no esteroideo utilizado, en este caso el ácido

acetil salicílico y sería necesario el establecer si con la utilización de otros tipos de antiinflamatorios no esteroideos se encontrase algún cambio que resultase significativo sobre el filtrado glomerular de estos pacientes. Este punto es importante, ya que en la literatura publicada los resultados de este tipo de medicamentos han sido inconstantes, lo que podría apoyar la existencia de otros sistemas participantes en dichos cambios homeostáticos.

Una posibilidad que es necesario contemplar, es respecto al tiempo de evolución de la diabetes, requiriéndose tal vez realizar un estudio similar en pacientes con enfermedad de mayor tiempo de evolución a la aquí establecida, ya que el daño renal diagnosticable mediante la inhibición de prostaglandinas podría ser poco sensible en pacientes con tiempos cortos de evolución de su diabetes.

Finalmente, resumiendo, el hecho de no haber demostrado la presencia de daño renal temprano mediante inhibición de la síntesis de prostaglandinas con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en el presente estudio, no descarta la participación de las prostaglandinas como mecanismos compensatorios en la función glomerular de pacientes portadores de diabetes mellitus no insulino dependiente, y probablemente la utilización de un número mayor de pacientes, combinando diferentes antiinflamatorios no esteroideos podrían proporcionar una respuesta más amplia al respecto, tomando siempre en cuenta también, la posibilidad de la participación de otros sistemas diferentes al mencionado en el equilibrio de la función renal de estos pacientes.



III) BIBLIOGRAFIA.

**BIBLIOGRAFIA.**

- 1) Robertson, P. Prostaglandins, thromboxanes, and eicosanoids: Arachidonic acid metabolites relevant to medicine. En Harrison's Principles of Internal Medicine. Update I. Isselbacher, K; Adams, R; Braunwald, E. 9 th ed. McGraw Hill, New York, 191-208, 1981.
- 2) Schlondorff, D. Renal prostaglandin synthesis: sites of production and specific actions of prostaglandins. Am J Med. 81(Suppl 2B): 1-11, 1986.
- 3) Scharschmidt, L; Simoneon, M; Dunn, M. Glomerular prostaglandins, angiotensin II, and Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med. 81(Suppl 2B): 30-42, 1986.
- 4) Sedor, J; Davidson, E; Dunn, M. Effects of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in healthy subjects. Am J Med. 81(Suppl 2B): 58-70, 1986.
- 5) Catella, F; Nowak, J; Fitzgerald, G. Measurement of renal and non-renal eicosanoid synthesis. Am J Med. 81(Suppl 2B): 23-29, 1986.
- 6) Patrono, C; Pierucci, A. Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic glomerular disease. Am J Med. 81(Suppl 2B): 71-83, 1986.
- 7) Brown, J; Dollery, C; Valdes, G. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with antihypertensive and diuretic agents; control of vascular reactivity by endogenous prostanoids. Am J Med. 81(Suppl 2B): 43-57, 1986.
- 8) Winaver, J. Diabetic nephropathy as the mode of presentation of Diabetes Mellitus. Metabolism. 28: 1023-1030, 1979.
- 9) Viberty, G. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. Am J Med. 74: 256-264, 1983.
- 10) Carrie, B. Proteinuria and functional characteristics of the glomerular barrier in diabetic nephropathy. Kidney Int. 17: 669-676, 1980.

- 11) Baber, N. The effect of indomethacin on renal function in man. *Scand J Rheumatology*. 9: 52-54, 1980.
- 12) Tiggeler, R. Effect of indomethacin on glomerular permeability in the nephrotic syndrome. *Kiney Int*. 16: 312-321, 1979.
- 13) Gary, J. Proteinuria: Diagnostic principles and procedures. *Ann Intern Med*. 98: 186-191, 1983.
- 14) Myers, B. Mechanisms of proteinuria in human glomerulonephritis. *J Clin Invest*. 70: 732-746, 1982.
- 15) Robson, A. Mechanism of proteinuria in nonglomerular renal disease. *Kidney Int*. 16: 416-429, 1979.
- 16) Vriesendorp, R; Donker, A. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proteinuria. *Am J Med*. 81(Suppl 2B): 84-94, 1986.
- 17) Velosa, J. Treatment of severe nephrotic syndrome with Meclorfenamate: An uncontrolled pilot study. *Mayo Clin Proc*. 60: 586-592, 1985.
- 18) Anderson, C. Meclorfenamate and the nephrotic syndrome. *Mayo Clin Proc*. 59: 206-207, 1984.
- 19) Taguma, Y. Effect of Captopril on Heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med*. 313:1617-1620, 1985.
- 20) Ardailou, R; Baud, L; Sraer, J. Leukotrienes and other lipoxygenase products of arachidonic acid synthesized in the kidney. *Am J Med*. 81(Suppl 2B): 12-22, 1986.
- 21) Ward, J; Samuelson, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En *Harrison's Principles of Internal Medicine. Update II*. Isselbacher, K; Adams, R; Braunwald, E. 9 th ed. McGraw Hill, New York, 91-110, 1981.
- 22) Douglas, W. Autacoides. En *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Goodman, A; Goodman, L; Rall, T. 7a ed. Panamericana, Buenos Aires, 575-576, 1986.

- 23) Moncada, S; Flower, R; Vane, J. Prostaglandinas, Prostaciclina, Tromboxano A2 y leucotrienos. En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman, A; Goodman, L; Hall, T. 7a ed. Panamericana, Buenos Aires, 627-639, 1986.
- 24) Thomas, M; Napier, J; Blachshear, J. Efectos adversos sobre el riñón de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides. En Enfermedades Renales. Clínicas médicas de Norteamérica. Interamericana, 2: 371-386, 1984.
- 25) Cooper, C; Kalik, K. Mechanisms of action of vasopressin on prostaglandin synthesis and vascular function in the isolated rat kidney: effect of calcium antagonists and calmodulin inhibitors. J Pharmacol Exp Ther. 229: 139-147, 1984.
- 26) Vane, J. Prostacyclin: a hormone with a therapeutic potential. J Endocrinol. 95: 3P-43P, 1982.
- 27) Nakano, J; Koss, M. Pathophysiologic roles of prostaglandins and the action of aspirin-like drugs. South Med J. 66: 709-721, 1973.
- 28) Harris, R; Ramwell, P; Gilmer, P. Cellular mechanisms of prostaglandin action. Annu Rev Physiol. 41: 653-668, 1979.
- 29) Flower, R; Moncada, S; Vane, J. Agentes analgésicos- anti-piréticos y antiinflamatorios. En Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman, A; Goodman, L; Rall, T. 7a ed. Panamericana, Buenos Aires, 643-657, 1986.
- 30) Maher, J. Analgesic nephropathy. Am J Med. 76: 345-348, 1984.
- 31) Lifschitz, M. Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. J Lab Clin Med. 102: 313-323, 1983.
- 32) Clive, D; Stoff, J. Renal syndromes associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med. 310: 563-572, 1984.

- 33) Dunn, M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and renal function. *Annu Rev Med.* 35:411-428, 1984.
- 34) Raskin, P. Blood glucose control and diabetic complications. *Ann Intern Med.* 105: 254-260, 1986.
- 35) Viberti, G. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. *Diabetes.* 33:686-688, 1984.