

11226  
29177

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores  
Hospital General de Zona No. 14  
I. M. S. S.

EFFECTOS DE LOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS  
SOBRE LA FUNCION RENAL DE PACIENTES DIABETICOS TIPO II.  
H.G.Z. No. 14. I.M.S.S., VERACRUZ, VERACRUZ., 1986.

## T E S I S

Que para obtener el Postgrado en  
la Especialidad de Medicina Familiar  
p r e s e n t a

**DR. CESAR RODRIGUEZ PAUL**



Veracruz, Veracruz

Enero 1986

**FALLA DE ORIGEN**



## **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 está 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 GENERAL

<u>I</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>R</u> <u>O</u> <u>D</u> <u>U</u> <u>C</u> <u>C</u> <u>I</u> <u>O</u> <u>N</u>	.....	1		
<u>A</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>E</u> <u>C</u> <u>E</u> <u>D</u> <u>E</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>E</u> <u>S</u>	<u>C</u> <u>I</u> <u>E</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>I</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>C</u> <u>O</u> <u>S</u>	.....	4	
<u>P</u> <u>L</u> <u>A</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>E</u> <u>A</u> <u>M</u> <u>I</u> <u>E</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>O</u>	<u>D</u> <u>E</u> <u>L</u>	<u>P</u> <u>R</u> <u>O</u> <u>B</u> <u>L</u> <u>E</u> <u>M</u> <u>A</u>	.....	10
<u>H</u> <u>I</u> <u>P</u> <u>O</u> <u>T</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>I</u> <u>S</u>	.....	11		
<u>O</u> <u>B</u> <u>J</u> <u>E</u> <u>T</u> <u>I</u> <u>V</u> <u>O</u> <u>S</u>	.....	12		
<u>D</u> <u>I</u> <u>S</u> <u>E</u> <u>Ñ</u> <u>O</u>	<u>D</u> <u>E</u>	<u>T</u> <u>R</u> <u>A</u> <u>B</u> <u>A</u> <u>J</u> <u>O</u>	.....	13
<u>M</u> <u>E</u> <u>T</u> <u>O</u> <u>D</u> <u>O</u>	<u>P</u> <u>R</u> <u>O</u> <u>P</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>M</u> <u>E</u> <u>N</u> <u>T</u> <u>E</u>	<u>D</u> <u>I</u> <u>C</u> <u>H</u> <u>O</u>	.....	16
<u>R</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>U</u> <u>L</u> <u>T</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>O</u> <u>S</u>	.....	19		
<u>C</u> <u>U</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>R</u> <u>O</u>	<u>N</u> <u>U</u> <u>M</u> <u>E</u> <u>R</u> <u>O</u>	<u>1</u>	.....	22
<u>C</u> <u>U</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>R</u> <u>O</u>	<u>N</u> <u>U</u> <u>M</u> <u>E</u> <u>R</u> <u>O</u>	<u>2</u>	.....	23
<u>C</u> <u>U</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>R</u> <u>O</u>	<u>N</u> <u>U</u> <u>M</u> <u>E</u> <u>R</u> <u>O</u>	<u>3</u>	.....	24
<u>C</u> <u>O</u> <u>N</u> <u>C</u> <u>L</u> <u>U</u> <u>S</u> <u>I</u> <u>O</u> <u>N</u> <u>E</u> <u>S</u>	.....	25		
<u>R</u> <u>E</u> <u>S</u> <u>U</u> <u>M</u> <u>E</u> <u>N</u>	.....	27		
<u>B</u> <u>I</u> <u>B</u> <u>L</u> <u>I</u> <u>O</u> <u>G</u> <u>R</u> <u>A</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u>	.....	28		

## I N T R O D U C C I O N

Los medicamentos Anti-Inflamatorios No Esteroides(AINE), han sido utilizados desde hace más de un siglo para el tratamiento de padecimientos de tipo reumatológico, y diversos padecimientos más.

La Diabetes Mellitus es un padecimiento con elevada prevalencia, y que genera una gran morbi-mortalidad en nuestro país. Es uno de los padecimientos que más han sido estudiados, y se le conoce desde hace más de 3 mil años, pero es en siglo XX cuando se han logrado los progresos más importantes, iniciando con el descubrimiento de la Insulina por Frederick Banting y Charles Beat en 1922, y culminando con lo surgido en la última década, lo que le proporciona una nueva fisonomía al padecimiento(1).

La asociación de enfermedades reumatológicas con pacientes portadores de Diabetes Mellitus ha sido ampliamente reconocida desde hace años, como lo muestran Pastan & Cohen, y Gray & Gottlieb, citados por García(8).

Inclusive García y Cols(8), realizaron un estudio en pacientes diabéticos tipo II en número de 50, seleccionados al azar, sin importar años de evolución de su dismetabolía, ambos sexos, y de ésta ciudad, y hallaron que aunque 13 pacientes(26%) se manifestaron asintomáticos desde el punto de vista reumatológico, los 50 pacientes(100%) eran portadores de algún tipo de padecimiento reumatológico.

A esta asociación de Diabetes Mellitus-Padecimientos de tipo reumatológico, se les suma la de los fármacos AINE, por ser los de elección en la mayor parte de padecimientos reumatológicos.

Se ha estudiado y reportado en la literatura médica mundial, la relación que existe entre los AINE y la función renal de sujetos normales, pero sin traspolarse al paciente diabético.

En nuestro país hasta el momento actual no se han reportado estudios al respecto.

Los estudios realizados con respecto a los efectos que la administración de AINE producen sobre la función renal de sujetos normales, y la fuerte asociación entre padecimientos reumatológicos y la Diabetes Mellitus, justifica que reflexionemos y estudiemos como los AINE se comportan sobre la función renal del paciente diabético.

Brevemente, lo que pretendemos realizar en esta investigación es -- reunir pacientes diabéticos tipo II con osteoartritis asociada, con más de 5 años de evolución de su diabetología, con urea y creatinina séricas normales, y ausencia de proteinuria. Se obtendrán de la Consulta Externa de la UMF No. 57 y 61, y Medicina Interna HGZ No. 14.

Se les mantendrá internados en la Unidad Metabólica del HGZ No.14, durante 18 días. Se realizará pruebas de creatinina , urea, potasio y glucosa sérica, además de análisis bioquímico urinario diarios.

Durante su estancia pasará por 3 fases o etapas, la primera de las cuales denominaremos como basal, y consta de 3 días, en que se mantendrá al paciente sin medicamentos AINE. La 2a fase consta de 8 días(del 4o al 11o día de internamiento), es en ésta fase, cuando se inicia la administración del AINE que le corresponda, hasta cumplir su internamiento, pasando por la 3a fase, que inicia del 12o al 18o día), y es similar a la 2a fase.

Según vayamos obteniendo los pacientes de acuerdo al cupo en dicha Unidad, se integraran a alguno de los 3 grupos para la administración de --

AINE. Se irán adicionando uno a cada grupo de fármacos, repitiéndose la misma operación. El primer grupo será de Indometacina, y se le administrará a dosis de 25 mg cada 8 hrs.

El 2o grupo corresponderá a la administración de Acido Acetil Salicilico(AAS), 1gr cada 8 hrs.

Finalmente, el 3er grupo, será para la administración de Naproxen, 500mg cada 12 hrs, todos ellos deberá iniciarse a partir del 4o día de internamiento.

Se concentraran los datos, y se vigilará clinica y bioquímicamente a los pacientes. Al final del estudio se egresaran de la Unidad, y se realizará el analisis estadístico de los resultados, y sus conclusiones.

Basicamente, nuestro proposito es proporcionar información con respecto a los efectos que se hayan producido en la función renal de --- nuestros pacientes diabéticos, como consecuencia de la administración de fármacos AINE, con la finalidad de tomar las precauciones habituales que se tienen para la administración de cualquier tipo de fármaco, o bien, utilizarlos con ciertas restricciones en ese tipo de pacientes.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Mencionar a los fármacos AINE, es remontarnos a 1853, en que Gerhardt sintetizó el Acido Acetil Salicilico(AAS)., introduciendolo a la práctica médica 20 años después(9).

En los últimos 20 años han sido introducidos 20 nuevos agentes AINE(2). En 1981, en E.U., de las 200 drogas prescritas en ese lapso, nos muestra, que el ibuprofen, indometacina, naproxen, y sulindac, ocuparon los lugares 8o,25o, 27o, y 28o respectivamente, en relación a la frecuencia de su uso en general, lo que exhibe la alta frecuencia de administración de éstos medicamentos(9).

El efecto de los AINE radica en la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas(PGs), denominadas así por Von Euler en 1937, al hallar que éstos ácidos lipídicos extraídos de las vesículas seminales de hombres y carneros, al ser aplicados intravaginalmente, producían relajación o contracción de las trompas uterinas(9).

Las PGs a nivel renal son sintetizadas de novo en el glomérulo, arteriolas, túbulos colectores, e intersticio medular renal.

A partir del Acido Araquidónico (AA), se producen PGs vasodilatadoras(PGE2, PGI2, PGD2), o vasoconstrictoras(PGF2, Tromboxano A2, y Endoperoxidasas(2).

El Acido Araquidónico(AA) deriva de los fosfolípidos por acción de la Fosfolipasa C(14). Los glucocorticoides inhiben la activación de Fosfolipasa y evita el paso subsiguiente. Una vez libre el AA, se encuentra disponible dentro de la célula, y tiene la opción de seguir la vía de la Lipooxigenasa hasta los Leucotrienos, o bien, la de la Ciclooxygenasa hacia las PGs clásicas, que es donde se lleva a cabo la acción inhibitoria de los AINE(14).

Las PGs vasodilatadoras son estimuladas por sustancias vasoconstrictoras que participan en la homeostasis circulatoria como la Angiotensina II, Noradrenalina, Hormona Antidiurética(HAD). Las PGs vasodilatadoras modulan los efectos presores de esas sustancias constrictoras sobre el riñón, así como el mantenimiento del flujo sanguíneo renal suficiente, y una filtración glomerular adecuada. Este efecto influye poco en la regulación de la función renal de sujetos euvolémicos sanos. Pero en 2 estados fisiopatológicos básicos las PGs desempeñan un papel importante en el mantenimiento de una función renal adecuada, y éstos son :

1o.La alteración de la homeostasis circulatoria, en la cual el riñón reacciona como si estuviera en un estado de "avidez" por el sodio, como ocurre en la insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis con ascitis, depresión de volumen inducida por diuréticos, restricción de sal, y síndrome nefrótico. En estas circunstancias puede haber hipoperfusión renal secundaria al volumen circulante ineficaz, lo cual conduce a la li-

beración de sustancias vasoconstrictoras, para mantener la presión sanguínea, mismas que a su vez, estimulan la síntesis de las PGs a nivel renal(15).

Se han encontrado concentraciones elevadas de PGs en orina de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, cirrosis con ascitis, y con el uso de diuréticos como el triamtereno y furosemide(15).

2o. Está dado por las enfermedades renales primarias, debido a que estudios recientes demuestran que la PGE2 urinaria estaba aumentada en proporción al grado de reducción en la depuración de creatinina, en pacientes con glomerulonefritis crónica y nefritis intersticial.

Resultados similares se observaron en pacientes con nefritis por lupus cuya función renal se alteró con el empleo de AAS. Los mismos investigadores resinforman haber encontrado una disminución similar de la función renal, en pacientes con lupus después de la administración de naproxen o ibuprofen.

También se observaron niveles urinarios elevados de PGs en el Síndrome de Bartter, obstrucción ureteral, hidronefrosis, hipertensión renovascular, nefritis nefrotóxica, y masa renal reducida.

Es probable que el empleo de indometacina cause importante disminución en la velocidad de filtración glomerular, y del flujo plasmático renal en pacientes nefróticos(15).

El Síndrome nefrotóxico se puede considerar como una enfermedad renal primaria, o un estado de hipovolemia con estimulación secundaria del sistema renina-angiotensina(15).

Garella y Matarese(9) describen las alteraciones que se han observado posterior a la administración de los AINE en sujetos normales y son :

1. Interferencia entre la homeostasis hidroelectrolítica :

- a). Retención de sodio y deterioro de la acción diurética
- b). Deterioro en la excreción de agua
- c). Hiperpotasemia

2. Interferencia con la terapia antihipertensiva

3. Insuficiencia renal:

- a). Por necrosis papilar y nefritis intersticial crónica
- b). Factores hemodinámicos
- c). Nefritis intersticial aguda, asociada con lesiones glomerulares
- d). Vasculitis generalizada

La insuficiencia renal funcional reversible, es la complicación renal más común de los AINE, y se caracteriza por la disminución de la excreción urinaria, aumento del peso corporal, aumento rápido de la urea y creatinina, y en ocasiones aumento del potasio, mismas que suelen revertir en un plazo de 24 a 72 hrs posterior a la interrupción del tratamiento (2).

Aunque este efecto adverso suele ser rápidamente reversible, el tratamiento continuo a veces puede precipitar la insuficiencia renal aguda, y ha sido necesario recurrir a la diálisis peritoneal(2).

Se ha observado que la triada enfermedad cardiovascular aterosclerosa, edad avanzada, y tratamiento con diuréticos, dan un mayor riesgo de insuficiencia renal por la administración de AINE(2).

Las PGs estimulan la producción de aldosterona mediante liberación de renina, de ahí que los AINE produzcan hiperaldosteronismo hiporeninémico e hipokalemia, además de retención hídrica e hiponatremia, al bloquear el efecto antagonista de las PGs sobre la hormona antidiurética a nivel tubular renal(2).

El trastorno renal que parece ser el más característico producido por los AINE, es el síndrome nefrótico, generalmente asociado con nefritis intersticial comprobado por biopsia renal, y que a menudo causan una insuficiencia renal aguda. Es una enfermedad única, que se conoce desde 1979 por

Brezin y cols, y se caracteriza por manifestaciones de síndrome nefrótico, tales como edema periférico, o anasarca, hipertensión arterial, y en ocasiones, signos de insuficiencia renal aguda. Además de proteinuria de tipo nefrótico (mayor de 3.5gr en 24 hrs) e hipoalbuminemia(15).

Torres sugiere que un mecanismo de inmunidad celular podría motivar tanto la nefritis intersticial como la proteinuria. El pronóstico de dicha nefropatía es bueno después de interrumpir el tratamiento con AINE, con resolución completa en menos de 2-3 meses(2).

La nefropatía diabética clínicamente significativa, es extremadamente rara en ausencia de Diabetes Mellitus abierta o confirmada(11).

Los estudios prospectivos de Takazacura y cols, indican firmemente que los pacientes diabéticos pobremente controlados, tienen una nefropatía diabética más rápidamente progresiva, con respecto a aquellos con Diabetes Mellitus bien controlada(11).

Existe evidencia de que la progresión patológica que ocurre, es en parte dependiente de disturbios hemodinámicos microvasculares, presentes en el estado diabético(11).

Se requirieron de 4 días en promedio para que la insuficiencia renal aguda se hiciese bioquímicamente evidente, en pacientes quienes recibieron tratamiento con indometacina(3,7), y de 3 días para el naproxen(3,5).

Muther y cols(12), refieren que los salicilatos no producen alteraciones significativas en la filtración glomerular de sujetos normales, y se demuestra por la preservación del filtrado glomerular.

Emkey(4), menciona que los salicilatos pueden causar mínimas anomalías renales, tanto histológicas como funcionales, pero es improbable que su consumo a largo plazo, cause enfermedad renal seria.

Por otra parte, Singh(13) menciona que la necrosis papilar renal, asociada con la administración de un solo AINE es poco común.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En base a los antecedentes previos, podemos establecer que dentro de las características propias de la población mexicana, se desconocen los efectos que a nivel renal se pueden producir tanto en sujetos normales como en pacientes diabéticos, como consecuencia de la administración de fármacos Anti-Inflamatorios No Esteroides(AINE), no obstante la amplia e indiscriminada prescripción de éstos.

## H I P O T E S I S   G E N E R A L

La administración de AINE en pacientes diabéticos produce efectos sobre la función renal.

## H I P O T E S I S   E S P E C I F I C A

La administración de AINE en pacientes diabéticos tipo II de ambos sexos, produce efectos sobre la función renal.

## H I P O T E S I S   O P E R A C I O N A L

La administración de AAS, Naproxen, o Indometacina, a dosis terapéuticas de 1gr cada 8 hrs, 500mg cada 12 hrs, o 25mg cada 8 hrs, respectivamente, en pacientes diabéticos tipo II, con osteoartritis asociada, de ambos sexos, más de 5 años de su dismetabolía, y con urea y creatinina séricas normales, y ausencia de proteinuria, producen efectos sobre la función renal.

## H I P O T E S I S   N U L A

La administración de AAS, Naproxen, o Indometacina, en pacientes diabéticos tipo II, con osteoartritis asociada, ambos sexos, más de 5 años de dismetabolía, a dosis terapéuticas, y con urea y creatinina séricas normales, y con ausencia de proteinuria, no producen efectos sobre su función renal.

O B J E T I V O   G E N E R A L

Investigar la relación existente entre la función renal de pa  
cientes diabéticos tipo II con osteoartritis asociada, y la administración  
de fármacos AINE.

O B J E T I V O   E S P E C I F I C O

Describir los efectos que producen sobre la función renal la  
administración de Acido Acetil Salicilico a 1gr cada 8 hrs, o Naproxen a -  
500mg cada 12 hrs, o bien, la Indometacina a 25mg cada 8 hrs, en pacientes  
diabéticos tipo II, con más de 5 años de evolución, osteoartritis asocia -  
da, ambos sexos, con urea y creatinina séricas normales, y ausencia de pro  
teinuria, los cuales asisten a la consulta externa general o de medicina -  
interna, de la UMF No.57 y 61, y HGZ No. 14 respectivamente.

## D I S E Ñ O D E T R A B A J O

De junio de 1985 a enero de 1986, reunimos un total de 22 pacientes en la Unidad Metabólica, del HGZ No. 14, en Veracruz, ver. Mismos - que fueron seleccionados al azar, entre los pacientes enviados de la consulta externa de la U.M.F. No. 57 y No. 61 a valoración de medicina interna en el HGZ No. 14, o bien, enviados directamente a la Unidad Metabólica del HGZ No. 14, por cumplir con los criterios de inclusión para el estudio, por su puesto con la debida explicación y acuerdo de los pacientes.

### Criterios operativos:

Dentro de éstos debemos definir a la Diabetes Mellitus tipo II, la - cual no es insulino-dependiente. No desarrolla cetosis salvo en casos de - crisis graves, como infección, intervenciones quirúrgicas, etc.

Puede requerir en algún momento de su evolución, la administración de insulina exógena para el control adecuado de su hiperglucemia, una vez que la dieta per se, o en combinación con hipoglucemiantes orales han fracasado para controlar su hiperglucemia, después de un control adecuado y prolongado con éstas medidas.

La edad de iniciación se encuentra por lo general des- pués de los 40 años, pero el transtorno puede ocurrir a cualquier edad, y la concentración sérica de insulina puede ser normal, elevada o disminu- da(16).

Definiremos osteoartritis, como la presencia de dolor articu- lar, sin flogosis, y con cambios clínicos como osteofitosis, crepitación al movimiento articular, y nódulos de Heberden y/o Bouchard.

Denominaremos "efectos sobre la función renal", a los cambios que salgan de los parametros normales de urea y creatinina séricas, o bien a la presencia de proteinuria.

Las dosis terapéuticas de los AINE que utilizamos son :

- a. Indometacina 25mg cada 8 hrs vía oral.
- b. Acetil Salicilico 1gr cada 8 hrs vía oral.
- c. Naproxen 500mg cada 12 hrs vía oral(6)

Denominamos fármacos AINE a la siguiente clasificación(9), y son:

- |  |   |
|--|---|
| 1. <u>Derivados del ácido salicílico</u>   | <u>Aspirina</u>   |
| 2. <u>Derivados de las pirazolonas</u>     | <u>Fenilbutazona</u>  |
| 3. <u>Derivados del ácido indolacético</u> | <u>Indometacina</u><br><u>Sulindac</u>  |
| 4. <u>Derivados del ácido pirrólico</u>    | <u>Tolmetin</u><br><u>Zomepirac</u>   |
| 5. <u>Derivados del ácido propiónico</u>   | <u>Naproxen</u><br><u>Ibuprofen</u><br><u>Ketoprofen</u><br><u>Benaxoprofen</u> |

6. Derivados del ácido entranílico

A. Mefenámico

7. Derivados del oxicam

Piroxicam

Criterios de Inclusión:

- a. Aceptar voluntariamente su internamiento hospitalario
- b. Ambos sexos
- c. Diabetes Mellitus tipo II con más de 5 años de evolución
- d. Ser portadores de Osteoartritis
- e. Urea y creatininas séricas normales
- f. Ausencia de proteinuria
- g. Con o sin ésta patología concomitante( Obesidad exogena, Hipertensión Arterial, Hiperlipidemia, o Cardiopatía mixta compensada).

Criterios de No Inclusión:

Los individuos que no cumplan con los criterios antes mencionados - no podran ser seleccionados , ni pudieron ser integrados al estudio.

Metodo propiamente dicho:

Obtuvimos 22 pacientes quienes cumplieron adecuadamente los - criterios de inclusión. Una vez seleccionados, se les programó su internamiento hospitalario en el H.G.Z. No. 14, Unidad Metabólica, de acuerdo a la disponibilidad de camas y de tiempo por parte del paciente.

Con fines para el estudio, los 18 días de internamiento hospitalario los dividimos en 3 fases o etapas, que fueron:

1a. Fase.- La denominamos como Basal en virtud de que se le mantuvo en condiciones normales, sin la administración de fármacos AINE, unicamente con los fármacos indicados previos al estudio. Esta fase -- tuvo una duración de 3 días.

2a. Fase.- Comprendió desde el 4o a 11o día de internamiento, y a partir de ésta se inició la administración del fármaco AINE correspondiente. Es decir, comprendió del 1o a 8o día de tratamiento.

3a. Fase.- Le correspondió del 12o al 18o día de internamiento, y por lo tanto, del 9o al 15o día de farmacoterapia.

Preestablecimos 3 grupos de acuerdo a cada fármaco AINE que administramos, es decir, 1er grupo fué para Indometacina, y a dosis de 25mg cada 8 hrs. Al 2o grupo le correspondió Acido Acetil Salicílico 1g cada 8 hrs, y al 3er grupo, Naproxen 500mg cada 12 hrs, todos vía oral.

De acuerdo a ese orden, uno a uno de los pacientes se incluían equitativamente al grupo que le correspondía, de acuerdo al momento del estudio en que llegaban.

Durante su estancia hospitalaria se registró lo siguiente:

- Peso diario del paciente
- Presión arterial, temperatura, y pulso, 3 veces al día
- Glucocetonurias 4 veces al día
- Diuresis en 24hrs, con analisis bioquímico diario
- Determinación sérica diaria de urea, creatinina, glucosa, y electrolitos, durante la 1a fase del estudio.
- Determinación sérica de urea, creatinina, glucosa, y electrolitos, en 3 a 6 ocasiones durante la 1a fase de tratamiento.
- Determinación sérica de urea, creatinina, glucosa, y electrolitos, en 3 a 5 ocasiones, durante la 2a fase de farmacoterapia.
- Registro y vigilancia clínica y bioquímica diaria de cada paciente, con ajuste terapéutico de acuerdo a evolución metabólica, pero sin modificación en las dosis de fármacos AINE.
- Continuaron con sus antihipertensivos, vasodilatadores coronarios, diuréticos, hipoglucemiantes o insulina, quienes lo requieran.
- Su dieta administrada, fué calculada a 20 cal/Kg/día, con colación si hubiese sido necesaria.
- Además se restringió el sodio a 800mg en 24 hrs.

En caso de que hubiese existido una elevación paulatina o súbita de la creatinina sérica, en cifras mayores a 3mg en cualquier día de la 2a o 3a fase del estudio, se suspenderían inmediatamente los fármacos Anti-Inflamatorios No Esteroides que le correspondiese, y se le mantendría en estrecha vigilancia clínica y bioquímica.

Una vez cumplidos los 18 días de internamiento hospitalario, y por lo tanto, la finalización del estudio, se les egresaba del hospital, citándolos en un mes a la consulta externa de medicina interna con nuevos análisis bioquímicos realizados previos a dicha consulta con la finalidad de valorarlos. Finalizando el estudio, en lo correspondiente a esa parte. Posteriormente se reunieron los datos registrados y se inició el análisis estadístico de los resultados, para obtener las conclusiones y recomendaciones inherentes al respecto.

## R E S U L T A D O S

Obtuvimos un total de 22 casos, de junio de 1985 a enero de 1986, en el H.G.Z. No. 14, Veracruz, Ver.

Los grupos estuvieron integrados por los siguientes elementos:

- a. Grupo 1. Indometacina ..... 8 pacientes
- b. Grupo 2. A. A. Salicilico . 7 pacientes
- c. Grupo 3. Naproxen ..... 7 pacientes

El metodo estadístico utilizado, fué la Desviación Estandard(DE), Analisis de la Varianza, y el de Diferencia Significativa Honesta(DSH) en -- los casos en que se demostró una diferencia significativa entre los diversos promedios obtenidos.

La concentración de creatinina sérica en los 8 pacientes del 1er grupo, mostró en condiciones basales un promedio o media( $\bar{X}$ ) de 1.08mg por 100ml, con una DE 0.15.(ver Cuadro No.1).

Se les administró a este primer grupo Indometacina, y las diferencias de los promedios obtenidos fueron:  $\bar{X}$  1.17 mg/100ml con una DE 0.1 para la 2a fase , y un  $\bar{X}$  1.27mg/100ml con una DE 0.09 para la 3a fase del estudio. Evidenciando una diferencia significativa en cuanto a creatinina sérica con éste AINE, con  $F(P) < 0.01$ . Sin embargo, con la DSH sólo existe diferencia real entre la 1a y la 3a fase del estudio.

Los promedios de creatinina sérica en el grupo 2 y en condiciones basales fue  $\bar{X}$  0.98mg/100ml con una DE 0,14(ver Cuadro No. 1).

Se les administró AAS, y durante la 2a fase de estudio observamos un mínimo incremento en la creatinina sérica, con una  $\bar{X}$  1.09mg/100ml y una DE 0.10. Cifras que se incrementaron para la 3a fase, con un  $\bar{X}$  1.18 mg/100ml y una DE 0.06.

Las diferencias de las medias observadas fue estadísticamente significativa, con  $F(P < 0.01)$ . Con una Diferencia Significativa Honesta(DSH) -- demostrando una diferencia significativa en cada una de las 3 medias obtenidas(1a, 2a, y 3a fase).

Los niveles séricos de creatinina para el 3er grupo de 7 pacientes, a quienes se administró Naproxen, mostraron que las diferencias entre las medias obtenidas en la 1a, 2a y 3a fases del estudio, no fueron estadísticamente significativas(Cuadro No. 1) con  $F(P > 0.01)$ .

Ahora, los promedios obtenidos en la comparación entre los 3 grupos (1o, 2o, y 3er grupo) durante las 3 fases del estudio, no mostraron diferencia significativa con  $F(P > 0.01)$ . Ver Cuadro No.1.

Los niveles séricos de urea tanto para el 1o, 2o, y 3er grupos de AINE, y durante las 3 fases del estudio, mostraron que sus promedios no fueron estadísticamente significativos para cada uno de los grupos en forma individual, con una  $F(P > 0.01)$ . Ver Cuadro No. 2.

Los promedios obtenidos de urea sérica en la comparación entre los 3 grupos y durante las 3 fases del estudio, no mostraron una diferencia significativa(ver.Cuadro No.2), con una  $F(P > 0.01)$ .

La concentración sérica de potasio en los 8 casos del 1er grupo, y durante la 1a fase del estudio, mostró un  $\bar{X}$  4.52Meq/L y una DE 0.36(Cuadro No.3).

Después de la administración del AINE para el 1er grupo, las medias observadas para la 2a y 3a fases del estudio fueron:  $\bar{X}$  4.43Meq/l y una DE 0.48,  $\bar{X}$  4.10Meq/l y una DE 0.30, respectivamente, las cuales no fueron significativas estadísticamente, con  $F(P > 0.01)$ .

Los promedios obtenidos en cuanto a la concentración sérica de  $K^+$ , tanto para el 2o como para el 3er grupo, y durante las 3 fases del estudio(Cuadro No. 3), no evidenciaron diferencia significativa en forma individual, con  $F(P > 0.01)$ .

Finalmente, las medias observadas de potasio sérico en la comparación entre los 3 grupos, mostraron:(Cuadro No. 3), que en las 3 diferentes fases del estudio, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa, con  $F(P > 0.01)$ .

Cuadro No. 1. Creatinina sérica en Diabéticos Tipo II, con Osteoartritis asociada,

manejados con Indometacina, A.A.Salicilico, o Naproxen.

H.G.Z. No. 14, I.M.S.S, Veracruz, Ver. Junio 1985 a Enero 1986.

<u>MEDICAMENTOS</u>	<u>BASALES</u>		<u>1o a 8o día</u>		<u>9o a 15o día</u>		<u>Nivel de signi-</u>
<u>ADMINISTRADOS</u>	<u><math>\bar{X}</math></u>	<u>DE</u>	<u><math>\bar{X}</math></u>	<u>DE</u>	<u><math>\bar{X}</math></u>	<u>DE</u>	<u>ficancia 0.01</u>
							<u>SIGNIFICATIVO</u>
<u>INDOMETACINA</u>	1.08	0.15	1.17	0.10	1.27	0.09	<u>F(P &lt; 0.01)</u>
							<u>SIGNIFICATIVO</u>
<u>A.A.SALICILICO</u>	0.98	0.14	1.09	0.10	1.18	0.06	<u>F(P &lt; 0.01)</u>
							<u>NO SIGNIFICATIVO</u>
<u>NAPROXEN</u>	1.07	0.13	1.15	0.15	1.19	0.16	<u>F(P &gt; 0.01)</u>
<u>Nivel de signi-</u>	<u>NO SIGNIFICATIVO</u>		<u>NO SIGNIFICATIVO</u>		<u>NO SIGNIFICATIVO</u>		
<u>ficancia 0.01</u>	<u>F(P &gt; 0.01)</u>		<u>F(P &gt; 0.01)</u>		<u>F(P &gt; 0.01)</u>		

Cuadro No. 2. Urea sérica en Diabéticos M. Tipo II, con Osteoartritis asociada,

manejados con Indometacina, A.A.Salicílico, o Naproxen.

H.G.Z. No. 14., I.M.S.S, Veracruz, Ver.

Junio 1985 a Enero 1986.

<u>MEDICAMENTOS</u>	<u>BASALES</u>		<u>1o a 8o día</u>		<u>9o a 15o día</u>		<u>Nivel de signi- ficancia 0.01</u>
	<u><math>\bar{X}</math></u>	<u>DE</u>	<u><math>\bar{X}</math></u>	<u>DE</u>	<u><math>\bar{X}</math></u>	<u>DE</u>	
<u>INDOMETACINA</u>	<u>31.6</u>	<u>5.78</u>	<u>29.05</u>	<u>4.62</u>	<u>28.6</u>	<u>6.32</u>	<u>NO SIGNIFICATIVO F(P&gt; 0.01)</u>
<u>A.A.SALICILICO</u>	<u>34.28</u>	<u>4.56</u>	<u>31.60</u>	<u>4.63</u>	<u>32.38</u>	<u>5.96</u>	<u>NO SIGNIFICATIVO F(P&gt; 0.01)</u>
<u>NAPROXEN</u>	<u>32.07</u>	<u>8.21</u>	<u>39.10</u>	<u>9.06</u>	<u>39.30</u>	<u>11.15</u>	<u>SIGNIFICATIVO F(P&gt; 0.01)</u>
<u>Nivel de signi- ficancia 0.01</u>	<u>NO SIGNIFICATIVO F(P&gt; 0.01)</u>		<u>NO SIGNIFICATIVO F(P&gt; 0.01)</u>		<u>NO SIGNIFICATIVO F(P&gt; 0.01)</u>		<u>Nivel de signi- ficancia 0.01</u>

Cuadro No. 3. Potasio sérico en Diabéticos M. Tipo II, con Osteoartritis asociada,

manejados con Indometacina, A.A.Salicílico, o Naproxen.

H.G.Z. No. 14, I.M.S.S, Veracruz, Ver.

Junio 1985 a Enero 1986.

<u>MEDICAMENTOS</u>	<u>BASALES</u>		<u>16 a 80 día</u>		<u>90 a 150 día</u>		<u>Nivel de signi-</u>
<u>ADMINISTRADOS</u>	<u><math>\bar{X}</math></u>	<u>DE</u>	<u><math>\bar{X}</math></u>	<u>DE</u>	<u><math>\bar{X}</math></u>	<u>DE</u>	<u>ficancia 0.01</u>
							<u>NO</u>
<u>INDOMETACINA</u>	4.52	0.36	4.43	0.48	4.10	0.30	<u>SIGNIFICATIVO</u> <u>F(P&gt; 0.01)</u>
							<u>NO</u>
							<u>SIGNIFICATIVO</u>
<u>A.A.SALICILICO</u>	4.33	0.29	4.16	0.55	3.88	0.60	<u>F(P&gt; 0.01)</u>
							<u>NO</u>
<u>NAPROXEN</u>	4.22	0.36	4.03	0.38	3.96	0.30	<u>SIGNIFICATIVO</u> <u>F(P&gt; 0.01)</u>
<u>Nivel de signi-</u>	<u>NO SIGNIFICATIVO</u>		<u>NO SIGNIFICATIVO</u>		<u>NO SIGNIFICATIVO</u>		<u>Nivel de signi-</u>
<u>ficancia 0.01</u>	<u>F(P&gt; 0.01)</u>		<u>F(P&gt; 0.01)</u>		<u>F(P&gt; 0.01)</u>		<u>ficancia 0.01</u>

## C O N C L U S I O N E S

1. El haber hallado una diferencia estadísticamente significativa en las 3 medias obtenidas de creatinina sérica para el grupo 2, a quien se les administró AAS, nos indica que el promedio observado en la 1a fase del estudio, evidenció un incremento paulatino e importante hacia la 2a fase, y una nueva diferencia importante para la 3a fase. No obstante, las cifras de creatinina sérica no rebasaron el rango normal.

Con ello aceptamos nuestra hipótesis operacional planteada, esto es, que la administración de AAS en dosis terapéuticas, tanto durante 8 como 15 días de terapia, produjo elevación significativa en la creatinina sérica, en diabéticos tipo II, con más de 5 años de evolución, ambos sexos, y osteoartritis asociada. Elevación sérica que no rebasó los límites normales.

2. Por los resultados obtenidos, también podemos concluir, que la administración de Indometacina a dosis terapéuticas, en ese mismo tipo de pacientes, y durante más de 8 y hasta 15 días, produjo aumento importante en la creatinina sérica, pero sin que ésta extralimitara sus cifras normales.

3. La administración de Naproxen a dosis terapéuticas, en ese tipo de pacientes, no produjo cambios de importancia en relación a su urea y creatinina séricas. Por lo tanto, aceptamos para el naproxen nuestra hipótesis nula.

4. Con ninguno de los fármacos AINE utilizados se observó diferencia importante, en relación a los niveles séricos de urea y potasio, en las 3 fases del estudio realizado.

5. Nuestros hallazgos se relacionan a los reportados por Enkey, Muther, y Singh(4, 12, y 13), en que los salicilatos pueden o no producir mínimas alteraciones renales.

6. Nuestros hallazgos con relación al potasio séricos, los cuales fueron completamente normales, contrastan marcadamente con lo reportado por Garella y Matarese(9), quienes refieren que la administración de éstos fármacos AINE producen Hiperpotasemia.

En tanto, que Blackshear y cols(2) reportan que producen hipopotasemia.

7. Definitivamente, el estudio está basado en una muestra demasia pequeña, para considerarlo concluyente. No obstante debe considerarsele como un estudio preliminar, y ser ampliado a posteriori, una vez que haya cumplido su función más que como información, como comunicación, en busca de un verdadero cambio de conducta, para la prescripción conciente y fundamentada no sólo de los AINE, sino de los fármacos en general. Además de educar a la población en general, hacerles patente la falsa inocuidad de todos y cada uno de los fármacos que se autoprescriben.

## R E S U M E N

De junio de 1985 a enero de 1986, en el H.G.Z. No. 14, del IMSS, en Veracruz, Ver, y seleccionados al azar simple, obtuvimos 22 - pacientes diabéticos tipo II, de más de 5 años de evolución, con osteoartritis asociada, ambos sexos, con urea y creatinina séricas normales, y ausencia de proteinuria.

Estuvieron internados 18 días, con control clínico y bioquímico diario.

Se inició la administración del AINE que le correspondía, de acuerdo a los 3 grupos integrados(AAS, Indometacina , o Naproxen, a dosis terapéuticas), a partir del 4o día de internamiento hasta el 18o día. Con registro clínico y bioquímico diario, egresándolos al final del estudio.

Con los datos registrados utilizamos como metodo estadístico el Analisis de la Varianza, corroborado con la Desviación Significativa Honestá(DSH).

Nuestra investigación fué estadísticamente significativa con F(P D.01), para el AAS e Indometacina unicamente, - no obstante, las cifras séricas de Creatinina, quienes fueron - las significativas, nunca rebasaron los limites normales.

B I B L I O G R A F I A :

- (1). Ariza A., Otros progresos en la Diabetes Mellitus., Rev. - Med. IMSS., 21(1): 387-90, 1983.
- (2). Blackshear J.L, Napier J.S, Davidman M, y Stillman T., Renal Complications of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Identification and Monitoring of Those at Risk., Semin Arthritis Rheum., 14(3): 163-75, Feb 1985.
- (3). Blackshear J.L, Davidman M, y Stillman T., Identification of Risk for Renal Insufficiency from Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs., Arch. Intern. Med., 143:1130-35, Jun 83.
- (4). Emkey R.D., Aspirin and Renal Disease., Am. J. Med. Sup., Jun 14, : 97-101, 1983.
- (5). Fawaz-Estrup F, y Ho G.Jr., Reversible acute Renal Failure Induced by Indomethacin., Arch. Intern. Med, 141:1670-72,- 1981.
- (6). Freitag J.J, y Miller L.W., Manual of Medical Therapeutics, Washington, E.U., A little Brown Manual., 1980, : 375-377.
- (7). Galler M, Folkert VW, y Schlondorff M., Reversible acute renal insufficiency and hyperkalemia following indomethacin therapy., JAMA 246: 154-155, 1981.
- (8). García G.M., Frecuencia de Enfermedades Reumáticas en pacientes diabéticos tipo II. Tesis de Postgrado en Medicina Familiar., Veracruz, Ver, García G.M., 1985: 1-33.

- (9). Garella S, y Matarese R.A., Renal Effects of Prostaglan---  
dins and Clinical Adverse Effects of Nonsteroidal Anti  
inflammatory Agents., Medicine., 63(3):165-81, May 1984.
- (10). Lifschitz M.D., Renal effects of nonsteroidal anti-infla  
matory agents., J. Lab. Clin. Med., 102(3):311-23, Sep 83.
- (11). Mauer S.M, Steffes M.W, y Brown D.M., The Kidney in Die-  
betes., Am. J. Med., 70: 603-12, March 1981.
- (12). Muther R.S, y Bennett W.M., Effects of Aspirin on Glome-  
rular Filtration Rate in Normal Humans., Ann. Intern. Med  
92(3) : 386-87, March 1980.
- (13). Nanra R.S., Renal Effects of Antipyretic Analgesics., Am-  
J. Med.; 70-81, Nov, 1983.
- (14). Robertson P.R., Prostaglandins, Glucose, Homeostasis, --  
and Diabetes Mellitus., Ann. Rev. Med., :34: 1-12, 1983.
- (15). Stillman T.M, Napier J, y Blackshear J.L., Efectos adver-  
sas sobre riñón de los medicamentos antiinflamatorios no  
esteroides., Clin. Med. Nort., 2: 371-84, May 1982/
- (16). Vázquez Ch.C, y Gutierrez M.G., Diabetes Mellitus: pro-  
gresos recientes en el conocimiento de su etiopatogenia  
y en su clasificación., Rev. Med. I.M.S.S., 21(1): 97-  
104, Ene-Feb, 1983.