

LESION RENAL

(LESION RENAL POR ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDES)

*Leonel de Guandarias**

1. FUNCIONES DEL RIÑÓN

El riñón es un órgano indispensable para un número variado de funciones vitales responsables de mantener la homeostasis del organismo, las cuales podemos agrupar en 4 grandes grupos desde un punto de vista didáctico. (54).

Tabla 1

FUNCIONES DEL RIÑÓN

- a. Mantener equilibrio ácido-base
- b. Balance Hidro-Electrolítico
- c. Excreción de sustancias tóxicas
- d. Participación en funciones endócrinas.

El riñón mantiene el equilibrio Acido-Base, es decir, tiene la función de mantener el pH de los líquidos corporales entre márgenes muy estrechos. Por medio del Balance Hidro-Electrolítico el riñón excreta grandes cantidades de líquido en un estado de sobrehidratación y al mismo tiempo está en capacidad de preservar líquidos reabsorbiendo al máximo de su capacidad cuando existen estados clínicos de hipoperfusión, hipovolemia o pérdida de agua y electrolitos; esta misma función sirve para la regulación de la presión arterial sistémica. La función más conocida quizás sea la de excretar productos tóxicos como la urea, creatinina, ácido úrico, etc., o sea sustan-

cias que resultan como productos terminales del metabolismo, no siendo ésta más importante que las demás funciones. La participación del riñón en las funciones endócrinas es muy variado. El riñón es productor de ciertas sustancias hormonales como la eritropoyetina, activa la vitamina D, produce prostaglandinas y renina pero también otras hormonas, como el cortisol, la aldosterona, la tiroxina y la hormona antidiurática, tienen influencia sobre las funciones del riñón (51).

Tabla 2

PARTICIPACION RENAL EN FUNCIONES ENDOCRINAS

- a. Gastrina Insulina
- b. Eritropoyetina
- c. HAD y Aldosterona
- d. Vitamina D. y Parathormona
- e. Prostaglandinas

La insulina y gastrina son eliminadas en casi su totalidad por el riñón; si existe una pobre función renal entonces habrá disminución de la eliminación de ambas hormonas y aumento en la concentración plasmática. El diabético tipo II al llegar a Insuficiencia renal crónica puede dejar de necesitar hipoglicemiantes orales o insulina.

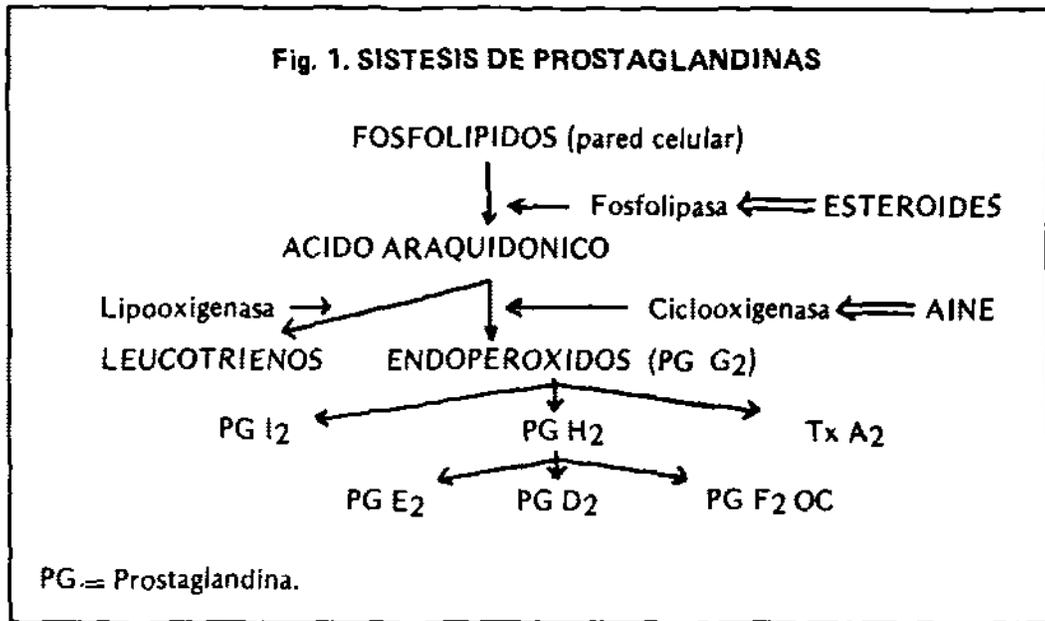
La eritropoyetina es la hormona encargada de estimular la producción de glóbulos rojos y evitar la anemia; en la insuficiencia renal hay poca producción de un factor que conduce a la producción de eritropoyetina, y esto conduce a la anemia. La vitamina D activa (di-hidroxiada)

Médico Adjunto. Servicio de Nefrología. Departamento de Medicina Interna. Hospital General San Juan de Dios. Guatemala.

regula la absorción del calcio a nivel intestinal, y su activación depende de una adecuada hidroxilación renal, la cual no se lleva a cabo cuando existe baja función renal, el resultado será hipocalcemia e hiperfosfatemia. La Hormona Anti-diurética (HAD) y la Aldosterona, actúan reabsorbiendo agua a nivel de tubos colectores y aumentando el intercambio o reabsorción del sodio por potasio o por hidrógeno a nivel de tubo distal respectivamente, y con ello conducen a la preservación del balance hidroelectrolítico y a un aumento del volumen del líquido extracelular cuando es necesario. El riñón es la fuente principal de la producción de la renina, la cual a su vez es responsable en la producción de aldosterona y angiotensina II, ambas fundamentales en la regulación de la presión arterial.

2. EFECTOS RENALES DE LAS PROSTAGLANDINAS:

Las prostaglandinas son sustancias derivadas de los ácidos grasos no-saturados de 20 carbonos, y se les considera en general como "hormonas locales" ya que ejercen su función muy cerca del sitio de su síntesis, siendo muy corta su vida media (52-12). Se producen en diferentes órganos del cuerpo y sus efectos biológicos son extremadamente diversos e incluyen: Contracción y dilatación del músculo liso vascular, aumento o disminución de la agregación plaquetaria, secreción gastrointestinal de hormonas, estimulación y depresión del sistema nervioso central, y mediación de la respuesta inflamatoria (12-40).



En el riñón su acción es regular la función hemodinámica y participan en varios procesos de la fisiología renal como son: la autorregulación del Flujo Sanguíneo Renal (FSR) y de la Filtración Glomerular (FG), la secreción de renina, el transporte tubular de iones, y el metabolismo del agua (13-35). Diferentes porciones de la nefrona sintetizan diferentes prostaglandinas, las cuales reflejan diferentes acciones fisiológicas en la nefrona. En la médula renal se produce principalmente Prostaglandina E₂ (PF E₂), su síntesis ocurre en el intersticio medular y en la parte medular del tubo colector. Las acciones más importantes de las prostaglandinas en la médula

son la inhibición de la reabsorción del cloro y sodio, y la reducción de la reabsorción del agua mediada por HAD, o sea que promueven la excreción de sal y agua, y la inhibición de su síntesis puede producir un balance positivo de sodio (13). En la Corteza Renal, las arteriolas corticales y el glomérulo mismo sintetizan principalmente PG I₂ (prostaciclín), sin embargo también se produce PG E₂. Las mayores funciones de la PF E₂ cortical y PF I₂ son la estimulación de la secreción de renina, la reducción de la resistencia vascular renal y el control de la velocidad de filtración glomerular (13).

3. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) como grupo, sin incluir a la Aspirina, son los medicamentos más ampliamente recetados en los Estados Unidos de América y en la actualidad se considera que 1 de cada 7 personas son tratados en este país con estas drogas (8). Por tanto los riesgos de que aparezcan los efectos adversos de estas drogas van en aumento progresivo. Los efectos GASTROINTESTINALES tóxicos están ya bien descritos y después de ellos los efectos RENALES tóxicos se han tornado muy importantes. Los efectos tóxicos renales son múltiples (10-14), a pesar de que para algunos no son frecuentes (18), sin embargo se reconoce que puede producirse azoemia aguda, a veces con necrosis tubular aguda (19), insuficiencia renal crónica (49), nefritis intersticial con o sin lesión mínima glomerular (10), hiperkalemia con o sin azoemia (21-23), retención de agua y sodio (10-49), vasculitis (2), y en casos recientes se ha reportado lesiones multisistémicas en hígado, riñón, sangre al mismo tiempo. (41-44).

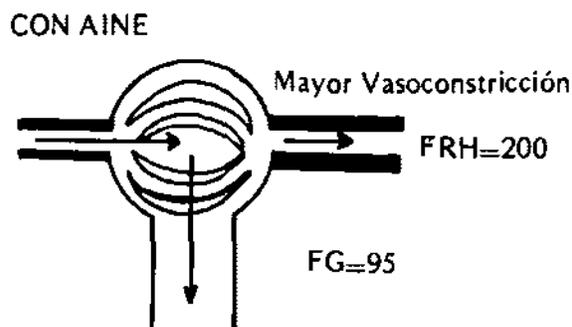
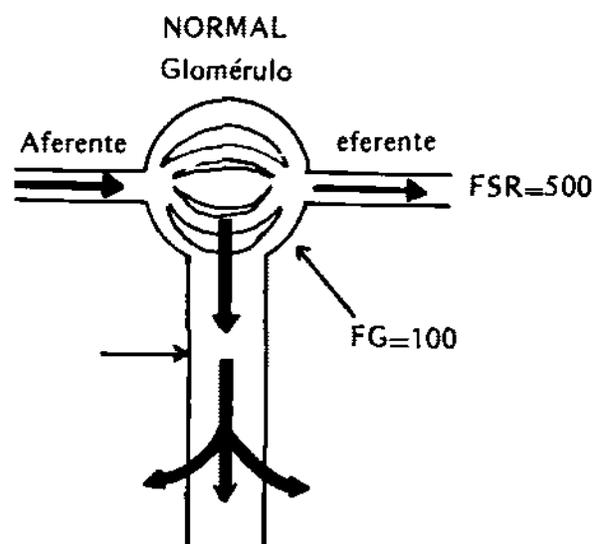
Los AINE pueden clasificarse en 6 grandes grupos (47-56):

Tabla 3

CLASIFICACION DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES	
1.	SALICILATOS: ... Aspirina, Salsalato, Trisalicilato, Diflunisal.
2.	DERIVADOS DEL ACIDO PROPIONICO ... Ibuprofén, Naproxén, Fenoprofén.
3.	DERIVADOS DEL ACIDO INDOL-ACETICO ... Indometacina, Sulindac. Y DEL ACIDO PIRROL ACETICO ... Tolmetín, Zamepirac.
4.	DERIVADOS DEL ACIDO ANTRAÑILICO ... Meclofenamato y Acido Mefenámico
5.	DERIVADOS PIRAZOLONICOS ... Fenilbutazona.
6.	OXICAMS ... Piroxicám, Isoxicám.

En general los AINE no tienen efecto sobre el flujo sanguíneo renal o la filtración glomerular en pacientes voluntarios normales, en otras palabras, la actividad de la ciclooxigenasa renal NO es esencial para el mantenimiento del FSR y la

FG en individuos sanos, a menos que se le someta a una dieta restringida en sodio (11) o sean tratados con diuréticos. Por el contrario los animales anestesiados muestran una disminución del FSR y de la FG después de la inhibición de la ciclooxigenasa renal con AINE (42). La mayoría de los estudios de investigación INICIALES fueron hechos en perros u otros animales anestesiados y mostraron cambios en el FSR. Esta reducción en el FSR se acompañó de un sustancial aumento en la resistencia vascular renal, indicando vasoconstricción renal, a pesar de ello no se



FSR: Flujo Sanguíneo Renal
FG: Filtración Glomerular

Fig. 2

Esquema que muestra la respuesta a la inhibición de la ciclooxigenasa renal. Se produce vasoconstricción especialmente eferente que preserva la Filtración Glomerular.

reportó disminución de la FG, lo que sugiere un aumento desproporcionado de la presión en la arteriola eferente que preserva la filtración glomerular.

Cuando los trabajos de investigación se hicieron en perros concientes, no anestesiados, a los que tiempo antes se habían colocado un electromagneto en la arteria renal con el fin de medir el FSR, no se encontró cambios al administrar los AINE (13-14). Las evidencias de los datos obtenidos en estos trabajos indican que el FSR en reposo en estados concientes en animales y en humanos, es mínimamente dependiente de la síntesis de prostaglandinas y por lo tanto la inhibición de la ciclooxigenasa renal con AINE, no tendrá efectos deletéreos sobre el FSR o la FG (14). Para demostrar la influencia de las prostaglandinas sobre la hemodinámica renal se infunden agentes vasoconstrictores como la angiotensina II, la Vasopresina o la Norepinefrina en animales o en humanos y se produce un aumento en la liberación de $PF E_2$ y $PG I_2$, las cuales tienen efectos vasodilatadores y modulan así la circulación renal (14). Por el contrario, si se administran AINE y luego se infunde una sustancia vasoconstrictora del tipo de la angiotensina II a los mismos animales, se encuentra un aumento severo en la sensibilidad a la vasoconstricción inducida, lo que prueba una vez más, el efecto benéfico vasodilatador de las prostaglandinas que se opone a la vasoconstricción inducida con el fin de mantener la hemodinámica renal.

4. CONDICIONES CLINICAS CON FUNCIÓN RENAL DEPENDIENTE DE PROSTAGLANDINAS:

4.1 Baja Presión de Perfusión Renal:

Se ha demostrado en animales que si se disminuye la presión de perfusión por cualquier motivo a nivel de la arteria renal, se produce un aumento en la síntesis renal de prostaglandinas. Los AINE administrados previamente impiden la producción aumentada de prostaglandinas y la hiperemia reactiva normal observada después de soltar una oclusión o estenosis renal efectuada experimentalmente.

4.2 Depleción del Volumen Extracelular:

En animales y en humanos normales y también en pacientes con enfermedad parenquimatosa renal existe una disminución de la filtración glomerular al administrar AINE, únicamente si los sujetos del estudio tienen una dieta RESTRINGIDA a menos de 50 mEq de Sodio al día (20, 21). Se produce una reducción del 15o/o en la filtración glomerular en sujetos normales sometidos a severa restricción de sodio y subsecuente tratamiento con Aspirina (42), estos cambios son reversibles al retirar la Aspirina. Una gran mayoría de los casos reportados de nefrotoxicidad de AINE han ocurrido en pacientes tomando diuréticos (3), encontrándose además que con el "triamterene" existe una mucho más alta incidencia de efectos deletéreos renales (3-15).

4.3 Anestesia y Cirugía:

La anestesia general acompañada del stress quirúrgico como el ocasionado por una laparotomía, estimulan el Sistema Renina-Angiotensina, y al mismo tiempo la síntesis de prostaglandinas renales, y por lo tanto aumenta la importancia de la vasodilatación producida por las prostaglandinas (10). El uso de AINE en pacientes sometidos a cirugía mayor puede ser peligroso, y aumenta el riesgo de que se produzca oliguria e insuficiencia renal aguda post-operatoria.

4.4. Reducción del Gasto Cardíaco:

En pacientes que tienen Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) existe producción de sustancias vasoconstrictoras que mantienen la perfusión renal, lo cual estimula también la producción de prostaglandinas. Se han reportado casos de Insuficiencia renal aguda reversible al administrar indometacina (57), a pacientes con ICC y en estos casos se correlaciona la insuficiencia renal con disminución de la cantidad de Prostaglandina en la orina (57). Otra droga que produce retención de urea y creatinina en pacientes con ICC es la Sulfínpirazona, la cual también es inhibidor de la ciclooxigenasa de los ácidos grasos (14).

4.5 Enfermedad Renal:

En pacientes con Síndrome Nefrótico la hipoalbuminemia lleva la disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo y a la estimulación del sistema renina-angiotensina. En estos casos al administrar indometacina la depuración de creatinina disminuye en un 35o/o (11). En pacientes con glomerulopatías se ha demostrado una disminución del FSR con la administración de indometacina en aproximadamente 10o/o. En pacientes que tienen insuficiencia renal moderada con edema hay disminución de aproximadamente el 50o/o del FSR y de la FG al administrar Aspirina (14). La Aspirina (30) y los otros AINE (31) producen retención de urea y creatinina en un 50o/o de pacientes con lupus eritematoso diseminado. Por otro lado, también existen reportes de que AINE pueden causar el síndrome nefrótico con cambios mínimos glomerulares y nefritis intersticial marcada (28, 29), lo cual se explicará con detalle más adelante, en estos casos, la etiología puede deberse a reacción de indiosincracia o a alteraciones de la inmunidad. (14-17).

4.6 Cirrosis Hepática:

En la Cirrosis Hepática con ascitis también se produce una disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo renal, al igual que el síndrome nefrótico y con ello se estimula la producción de sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina II. (58). La síntesis simultánea de prostaglandinas puede demostrarse al medir niveles aumentados de PG E₂ y PG I₂ en la orina y si se administran AINE se bloquean los efectos vasodilatadores reguladores del FSR y de la FG (14).

4.7 Enfermedad Vascular Arterioesclerótica:

Existe evidencia de que en pacientes mayores de 65 años con enfermedad vascular tipo aterosclerosis y gota, hay un riesgo mayor de disfunción renal al administrar AINE respecto de controles normales (3).

Tabla 4

CONDICIONES CLINICAS QUE TIENEN FUNCION RENAL DEPENDIENTE DE PROSTAGLANDINAS

1. Baja Presión de perfusión renal (shock)
2. Depleción del Volumen extracelular (diuréticos, pérdidas extrarrenales de sodio)
3. Anestesia y Cirugía
4. Disminución del Gasto Cardíaco.
5. Enfermedad renal (Síndrome Nefrótico, Glomerulonefritis Crónica y Lúpica).
6. Cirrosis Hepática
7. Enfermedad Vascular Arterioesclerótica.

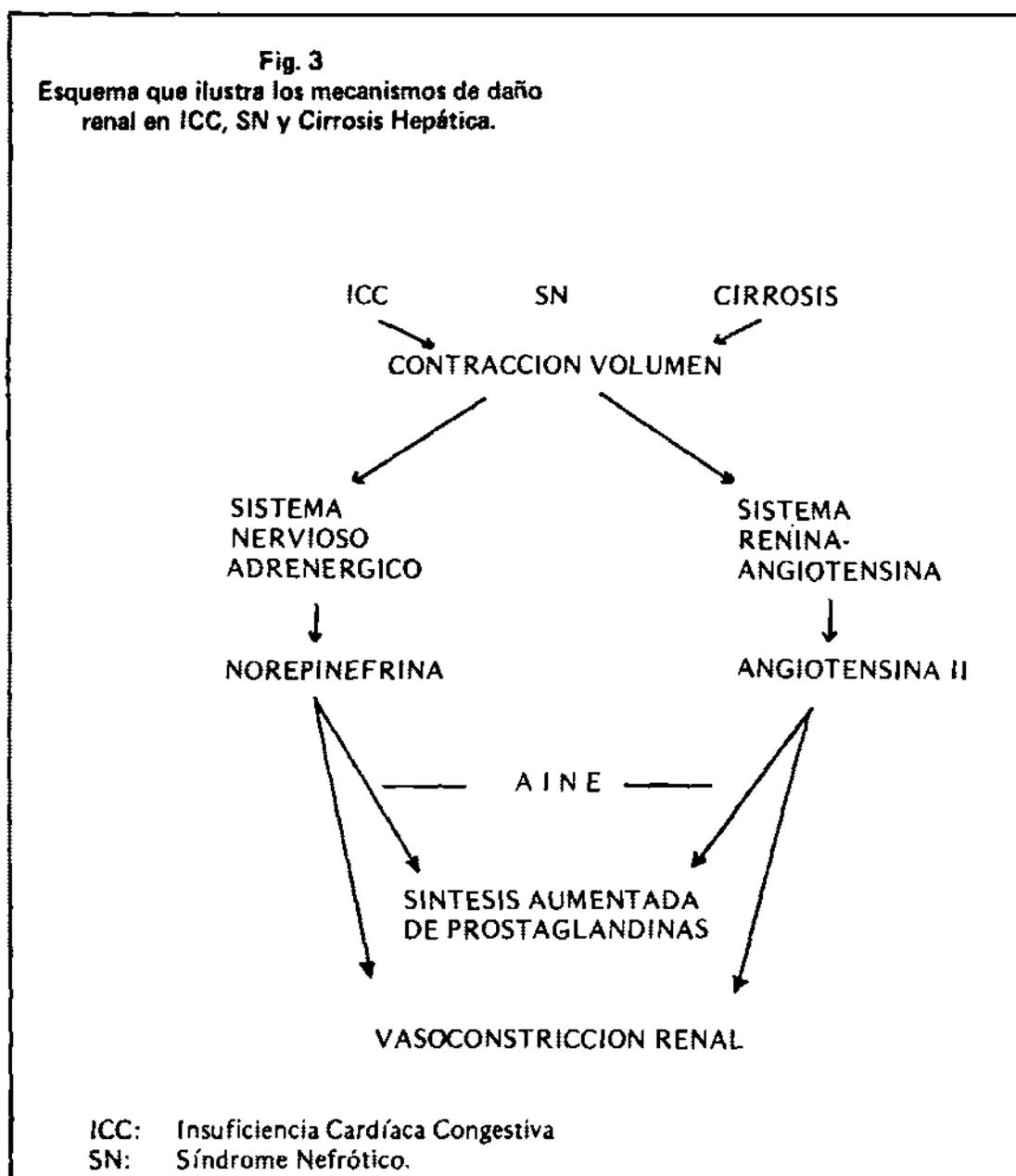
5. SINDROMES CLINICOS RENALES PRODUCIDOS POR AINE:

5.1 Insuficiencia Renal Aguda:

Las prostaglandinas contribuyen más a la estabilización de la hemodinámica renal en situaciones adversas como se ha referido anteriormente y muy poco en individuos normales (11-42). La contracción de volumen causada por depleción de Na lleva a la activación de mecanismos presores como son el sistema adrenérgico y el sistema Renina-Angiotensina. Estas influencias vasoconstrictoras renales son neutralizadas por la estimulación concomitante de sustancias vasodilatadoras como PG E₂ y PG I₂. Este modelo clínico se aplica a la contracción del Volumen Extracelular, a la Insuficiencia cardíaca, al Síndrome nefrótico y a la cirrosis hepática con ascitis, en las cuales se encuentra como denominador común la disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo. En niños con Conducto arterioso persistente e insuficiencia cardíaca se administra indometacina, ya que se conoce que las prostaglandinas mantienen la patencia del ductus y con ello se logra el cierre del conducto, pero el mismo tiempo aparece azoemia atribuida a trastornos pre-renales, sin embargo se han reportado oligurias severas y retención de Na y K con duración hasta de 2 semanas después de suspender la indometacina (20-26-25). La depleción del volumen sanguíneo arterial efectivo es el factor final de: La ICC (fallo bomba y uso de diuréticos) (25), de la cirrosis hepática con ascitis (hipoalbuminemia y pérdida al 3er. espacio) (5), y del síndrome Nefrótico (hipoalbuminemia, dieta hiposódica y uso de diuréticos) (35), por lo tanto al

administrar AINE se produce retención azoada y electrolítica. Cuando la administración de diuréticos ha sido enérgica y se ha administrado indometacina se han reportado casos de insuficiencia renal aguda irreversible en niños con síndrome nefrótico (1). En pacientes con Insuficiencia Renal parenquimatosa crónica la producción activa de prostaglandinas probablemente mantiene a los nefrones sobrevivientes (56), y estudios recientes en pacientes con insuficiencia renal han

demostrado niveles urinarios de PGE₂ ELEVADOS (4). Sin embargo, la reducción en la filtración glomerular causada al dar AINE a pacientes con insuficiencia renal puede no ser necesariamente dañina, ya que existe evidencia que ocurre una HIPERFILTRACION glomerular durante la adaptación a una masa renal disminuída y que esta hiperfiltración conduce a esclerosis del resto de glomerulos (56-27).



5.2 Insuficiencia Renal Crónica:

La más común causa de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) relacionada con estas drogas es la "Nefropatía por Analgésicos" que se caracteriza por presentarse como una nefritis intersticial y luego necrosis papilar. Aunque es atribuida más a la fenacetina que a otros analgésicos se ha propuesto a la Aspirina sólo como una causa (49-17-32). En animales se ha producido necrosis papilar después de la administración prolongada de meclofenamato, fenopropén y fenilbutazona. (10). En humanos se ha reportado con ibuprofén fenilbutazona, fenopropén y ácido mefenámico (10), en estos reportes sin embargo es difícil atribuir el desarrollo de necrosis papilar a una sola droga ya que estos pacientes tienen ingesta de varias drogas y tipos especiales de enfermedad previa.

5.3 Nefritis Intersticial y Síndrome nefrótico:

A pesar de que los AINE se han usado para el tratamiento sintomático del síndrome nefrótico debido a su acción al disminuir la filtración glomerular (1-55-46), estas mismas drogas han sido causa de nefritis intersticial y síndrome nefrótico de cambios mínimos. El razonamiento para el uso de AINE en el síndrome nefrótico es la disminución que producen en la filtración glomerular y como consecuencia lógica disminución de la proteinuria (1-55-46), se ha postulado además que hay una disminución de la permeabilidad capilar glomerular (55). El Síndrome Nefrótico debido a AINE puede ocurrir entre 2 semanas y 18 meses después de la iniciación del tratamiento con AINE y su resolución varía entre 1 mes y 1 año (10). En este síndrome, a diferencia de la nefritis intersticial alérgica inducida por otras drogas, (36-22), no hay eosinofilia, eosinofilia, fiebre, o rash. La biopsia renal, al microscopio de luz, muestra una nefritis intersticial con infiltrado de tipo linfocitario y con degeneración vacuolar del epitelio de los túbulos contorneado proximal y distal, los glomérulos son normales o están generalmente preservados, con únicamente fusión de los podocitos en la microscopía electrónica. Este síndrome es característico de los derivados del ácido propiónico y del indolacético (10), y se ha visto además de los AINE con Ampicilina (45) Rifampicina (43) y con Fenilhidantoína (28). Se ha propuesto como causa del síndrome clínico la activación de los linfocitos T

en vez del mecanismo humoral descrito en otras formas de nefritis intersticial aguda por drogas (56-17), ya que cuando se ha clasificado el infiltrado intersticial encontrado en las biopsias renales corresponden exclusivamente a linfocitos T (17). La inhibición inducida por AINE en la ciclooxigenasa puede llevar a desviación del metabolismo del ácido araquidónico a la vía de la lipooxigenasa, favoreciendo la producción de metabolitos del ácido eicosatetraenoico los cuales son pro-inflamatorios, y además conocidos por su función como linfocinas que llevan a reactivación de los linfocitos T, y a perpetuación del proceso inflamatorio (10-56). Los linfocitos T activados producirían una linfocina del tipo "Factor de Permeabilidad Vascular" la cual sería la causa de la proteinuria. Algunos AINE pueden producir nefritis intersticial y proteinuria SIN síndrome nefrótico, entre ellos: fenilbutazona, tolmetín, zomepirac, naproxén y ácido mefenámico (10-47); por el contrario puede encontrarse síndrome nefrótico de cambios mínimos SIN nefritis intersticial como en un caso secundario a sulindac (49).

5.4 Trastornos del Metabolismo del Agua, Sodio y Potasio:

Agua: Los lugares de acción de las prostaglandinas en el metabolismo del agua son 3: (10)
 a. Antagonismo de la activación de la Hormona Antidiurética (HAD).
 b. Inhibición del transporte activo del Cloro en la parte gruesa medular del asa de henle.
 c. Regulación del flujo sanguíneo medular.

Por lo tanto si se administra AINE se producirá retención de agua y sodio al aumentar la acción de la HAD, aumentar la reabsorción de cloruro de sodio, y disminuir la velocidad de flujo medular. Sodio: La retención de Sodio representa el efecto más universal de AINE, siendo asociado virtualmente con todas estas drogas (10-49). El mecanismo de retención de Na es multifactorial. Se conoce que las prostaglandinas son "natriuréticas" ya que al ser administradas en forma sistémica o en la arteria renal se aumenta la excreción de Na; este aumento se debe:
 a. Un aumento en el flujo sanguíneo renal y b. La inhibición de la reabsorción del cloruro de sodio en la parte gruesa del asa de henle (33). Aunque los AINE se unen a los receptores de la aldosterona en las ratas, su efecto antinatriurético

no representa actividad mineralocorticoide intrínseca ya que la antinatriuresis no se bloquea al administrar espironolactona. Las propiedades vasodilatadoras y natriuréticas de los metabolitos del ácido araquidónico han llevado a la hipótesis de que una síntesis deficiente de prostaglandinas en el riñón podría ser el factor principal en la patogénesis de varios tipos de hipertensión arterial, sin embargo, al revisar el grupo de reportes de investigación sobre el tema los resultados aún son conflictivos (16). Como los AINE producen retención de sodio, aumentan la sensibilidad a las respuestas vasoconstrictoras de las hormonas presoras y bloquean la acción de los diuréticos, conduciendo con todo ello a un aumento de la presión arterial. Por el contrario, la infusión de Prostaglandina A₂ se ha usado en crisis hipertensivas en humanos con éxito debido a sus efectos vasodilatadores energéticos (50). Potasio: La retención de potasio producida por los AINE se debe en primer lugar, a la reducción en la filtración glomerular y en segundo lugar a la disminución de la estimulación del sistema renina-angiotensina. Esta Hiperkalemia se produce tanto en pacientes con función renal alterada previamente, como en pacientes con función renal normal (24-53). La disminución de la actividad de la renina por AINE (11) ha sido reportada con todos los AINE con la excepción de Sulindac.

Tabla 5

SINDROMES CLINICOS RENALES INDUCIDOS POR AINE:	
1.	Insuficiencia Renal Agua (IRA)
2.	Insuficiencia Renal Crónica (IRC)
3.	Nefritis Intersticial y Síndrome Nefrótico.
4.	Trastornos del Metabolismo del Agua, Sodio y Potasio.

A pesar de que el Sulindac pertenece al grupo de los derivados del ácido indolacético, los cuales se han asociado a lesiones renales de tipo nefritis intersticial, únicamente se ha reportado con esta droga síndrome nefrótico (28) y reacción tipo supresión de prostaglandinas por apareamiento de hipertensión (49-24). Debido a ello el Sulindac puede tener ventajas sobre los AINE dada a su relativa escasez de acción sobre la síntesis renal de prostaglandinas (14-7-8). Esta falta de acción renal es debida a que el Sulindac se ingiere en forma INACTIVA (Sulfoxido) y debe ser reducido a una forma activa en el hígado. En

el riñón la función de las oxidasas renales pueden oxidar la forma reducida a la forma oxidada (inactiva) nuevamente y así carecer de efectos renales. En apoyo de esta hipótesis, recientemente se estudió comparativamente Ibuprofén y Sulindac en enfermos con glomerulonefritis crónica y controles normales, demostrando disminución de la depuración de creatinina y paraminohipurato y aumento de la creatinina sérica en los enfermos tratados con Ibuprofén y por el contrario toleraron sin problemas renales el Sulindac (9).

RESUMEN Y CONCLUSIONES:

1. Los Antiinflamatorios no Esteroides deben seguir siendo utilizados siempre que exista una indicación médica para ello.
2. No existe contraindicación absoluta para el uso de Antiinflamatorios no Esteroides en pacientes que tengan lesiones renales previas.
3. Los Antiinflamatorios no Esteroides deben usarse con cautela en los pacientes con las siguientes condiciones clínicas:
 - a. Baja presión de perfusión renal (shock)
 - b. Depleción del volumen extracelular (diuréticos, otras pérdidas de líquidos)
 - c. Anestesia y Cirugía mayor.
 - d. Disminución del Gasto Cardíaco.
 - e. Enfermedad Renal Parenquimatosa previa.
 - f. Cirrosis Hepática.
 - g. Enfermedad Vascul Arteriosclerótica.

Nota:

El presente trabajo recibió la colaboración y correcciones del Dr. Eduardo Samayoa Grajeda, a quien agradezco profundamente.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Arisz L, Donker AJM, Brentjens JRH, van der Hem GK. The effect of indomethacin on proteinuria and kidney function in the nephrotic syndrome. *Acta Med Scand* 199: 121-5, 1976.
- 2.- Billings R A, Burry H C, Emslie F S, et al, Vasculitis with alclofenac therapy. *Br Med J* 4: 263-265, 1974.
- 3.- Blackshear JL, Davidman M, Stillman MT.

- Identification of risk for renal insufficiency from nosteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 143: 1130-34, 1983.
- 4.- Blum M, Bauminger S?, Algueti A, F'isch E, Ayalon D, Aviram A. Urinary prostaglandin E₂ in chronic renal disease. *Clin Nephrol* 15: 87-89, 1981.
 - 5.- Boyer TD, Zia P, Reynolds Tb. Effect of indomethacin and prostaglandin A₁ on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterogy* 77: 215-22, 1979.
 - 6.- Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB, Chinitz JL. Reversible Renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 301: 1271-3, 1979.
 - 7.- Bunning RD, Barth WF. Sulindac: A potentially renal sparing nosteroidal anti-inflammatory drug. *JAMA* 248: 2864-2867, 1982
 - 8.- Ciabattoni G, Cinotti GA, Pierucci A, Simonetty BM, et al. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease. *N Engl J Med* 310: 279-283, 1984.
 - 9.- Clive D M, Stoff J S, Renal syndromes associated with moñsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 310: 563-572, 1984.
 - 10.- Donker AJM, Arisz L, Brentjens JRH, van der Hem GK, Hollemans HJG. The effect of indomethacin on kidney function and plasma renin activity in man. *Nephron* 17: 288-296, 1976.
 - 11.- Dunn M J, Hood V L, Prostaglandins and the kidney. *Am J Physiol* 233: F169-84, 1977.
 - 12.- Dunn M J, Zambrasky E J, Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 18: 609-22, 1980.
 - 13.- Dunn M J, Nonsteroidal antiinflammatory drugs and renal function. *Ann Rev Med* 35: 411-28, 1984.
 - 14.- Easton PA, Kovac A. Hypertensi3n reaction with sulindac. *Can Med Assoc J* 122: 1273-1274, 1980.
 - 15.- Favré L, Glasson P, Vallotton MB. Reversible acute renal failure from combined triamterene and indomethacin. *Ann Intern Med* 96: 317-20, 1982.
 - 16.- Ferris TF, Prostaglandins and the Kidney. *Am J Nephrol* 3: 139-144, 1983.
 - 17.- Finkelstein A, Fraley DS, Stachura I, Feldman HA, Gandy DR, Bourke E. Fenorprofen nephropathy: lipoid nephrosis and interstitial nephritis: a possible T-lym phocyte disorder. *Am J Med* 72: 81-7, 1982.
 - 18.- Fox D A, Jick H, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal disease. *JAMA* 251: 1299-1399, 1984.
 - 19.- Fong H J, Cohen A H, Ibuprofen-induced acute renal failure with acute tubular necrosis. *Am J Nephrol* 2: 28-31, 1982.
 - 20.- Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Piltlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patient ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J. Med* 295: 526-9, 1976.
 - 21.- Galler M, Folkert V W, Schlondorff D, Reversible acute renal insufficiency and hyperkalemia following indomethacin therapy. *JAMA* 246: 154-155, 1981.
 - 22.- Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, et al: Acute Interstitial nephritis due to methicilin. *Am J. Med* 65: 756-, 1978.
 - 23.- Goldszer R C, Coodley E L, Rosner M J, Simons W M, Schwartz A B, Hyperkalemia associated with indomethacin. *Arch Intern Med* 141: 8020804, 1981.
 - 24.- Goldszer RC, Coodley EL, Rosner Mj, Simons WM, Schwartz AB. Hyperkalemia associated with indomethacin. *Arch Intern Med* 141: 802-4, 1981.
 - 25.- Halliday HL, Hirata T, Brady JP, Indomethacin therapy for large patent ductus arteriosus in the very low birth weight infant: results and complications. *Pediatrics* 64: 154-9. 1979.
-

- 26.- Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH, Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 295: 530-3, 1976.
 - 27.- Hostetter TH, Olson JL, Rennke KG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241: F85-93, 1981.
 - 28.- Hyman LR, Ballow M, Knieser MR, Diphenhydantoin interstitial nephritis, role of cellular and humoral immunologic injury. *J Pediatr* 92: 915-920, 1978.
 - 29.- Johnson WJ, Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Mayo Clin Proc* 55: 120, 1980.
 - 30.- Kimberly RP, Bowden RE, Keiser HR, Plotz PH. Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function in lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 89: 336-341, 1978.
 - 31.- Kimberly RP, Bowden RE, Keiser HR, Plotz PH. Reduction of renal function by newer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 64: 804-807, 1978.
 - 32.- Kincaid-Smith P, Analgesic abuse and the kidney. *Nephrology Forum. Kidney Int* 17: 250-260, 1980.
 - 33.- Kokko JP, Effect of prostaglandins of renal epithelial electrolyte transport. *Kidney Int* 19: 791, 96 1981.
 - 34.- Kleinknecht C, Broyer M, Gubler M-C, Palcoux J-B. Irreversible renal failure after indomethacin in steroidresistant nephrosis. *N Engl J. Med* 302: 691, 1980.
 - 35.- Levenson D J, Simmons C E, Brenner B M, Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and kidney. *Am J Med* 72: 354-374, 1982.
 - 36.- Linton AL, Clark WF, Driedger AA, Turnbull DI, Lindsay RM, Acute interstitial nephritis due to drugs. *Ann Intern Med* 93: 735-741, 1980.
 - 37.- Lomvardias S, Pinn VW, Wadhwa ML, Koshy KM, Heller M. Nephrotic syndrome associated with sulindac. *N. Engl J Med* 304: 424, 1981.
 - 38.- McCarthy JT, Torres VE, Romero JC, Wochos DN, Velosa JA, Acute - Intrinsic renal failure induced by indomethacin: role of prostaglandin synthetase inhibition. *Mayo Clin Proc* 57: 289-96, 1982.
 - 39.- McCarthy JT, Schwartz GL, Blair TJ, Pierides AM, Van Den Berg CJ. Reversible oliguric acute renal failure associated with zomepirac therapy. *Mayo Clin Proc* 57: 351-4, 1982.
 - 40.- Moncada S, Vane Jr, Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 30: 293-331, 1978.
 - 41.- Mitnich P D, Klein Jr. W J, Piroxicam-induced renal disease. *Arch Intern Med* 144: 63-63-64, 1984.
 - 42.- Muther RS, Potter DM, Bennett WM. Aspirin-induced depression of glomerular filtration rate in normal humans: role of sodium balance. *Ann Intern Med* 94: 317-321, 1981.
 - 43.- Neugarten J, Gallo GR, Baldwin DS, Rifampicin-induced nephrotic syndrome and acute interstitial nephritis. *Am J. Nephrol* 3: 38-42, 1983.
 - 44.- Patmas M A, Lee Wilbron S, Shankel S W, Acute multisystem toxicity associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med.* 144: 519-521, 1984.
 - 45.- Reenke HG, Roos PC, Wall SG, Drug-induced interstitial nephritis with heavy glomerular proteinuria. *N Engl J. Med* 302: 691-2, 1980.
 - 46.- Shehadeh IH, Demere LM, Abt AB, Schoolwerth AC. Indomethacin and the nephrotic syndrome. *JAMA* 241: 1264-66, 1979.
 - 47.- Simon L S, Mills J A, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 302: 1179-85, 1237-43, 1980.
-

- 48.- Singh Nanra R, Renal effects of antipyretic analgesics. *Am J Med* 75(No. 5A): 70-81, 1983.
- 49.- Smith Mc, Dunn MJ. Renal Kallikrein, Kinins, and prostaglandins in hypertension, in Brenner BM, Stein JH, eds. *Hypertension, Contemporary issues in nephrology*, Vol 8. 168-202 New York, Churchill Livingstone, 1983.
- 50.- Slotkoff LM, Prostaglandin A₁ in hipertensive crisis. *Ann Intern Med* 81: 345-47, 1974.
- 51.- Stein J H., Hormones and the kidney. *Hosp Prac* 14: 91-105, 1979.
- 52.- Stein J H, Hormonal function and the kidney in Brenner BM and Stein JH, eds. *Contemporary issues in nephrology Vol 4*, New York, Churchill Livingstone, 1979.
- 53.- Tan SY, Shapiro R, Franco R, Stockard H, Mulrow PH. Indomethacin induced prostaglandin inhibition with hyperkalemia: a reversible cause of hiporeninemic hypoaldostenonism. *Ann Intern Med* 90: 783-5, 1979
- 54.- Thier SO, The Kidney, in *Pathophysiology, The Biological Principles of disease*. Smith LLH, Thier SO. Eds. pp 799-861. Saunders, 1981.
- 55.- Tiggeler RGWL, Hulme B, Wijdeveld PGAB Effect of indomethacin on glomerular permeability in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 16: 312-21, 1979.
- 56.- Torres V E, Present and future of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in nephrology. *Mayo Clin Proc* 57: 389-393, 1982.
- 57.- Walshe JJ, Venturo RC. Acute oliguric renal failure Induced by indomethacin: possible mechanism. *Ann Intern Med* 91: 47-49, 1979.
58. Zipser RD, Hoefs JC, Speckart PF, Zia PK, Horton R. Prostaglandins: modulators of renal function and presor resistance in chronic liver disease. *J. Clin Endocrinol Metab*: 48: 895-900, 1979.
-