

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**"ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
Y FUNCION RENAL"**

(Estudio Efectuado en el Hospital
General "San Juan de Dios" 1985)

MILTON LUBECK HERRERA RIVERA

GUATEMALA, MAYO DE 1985

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
JUSTIFICACION	5
REVISION BIBLIOGRAFICA	7
MATERIAL Y METODOS	21
RESULTADOS	23
ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	29
CONCLUSIONES	31
RECOMENDACIONES	33
RESUMEN	35
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	37

INTRODUCCION

Se realizó este trabajo tomando en cuenta el uso tan popular y general que tienen los Anti-Inflamatorios No Esteroides en nuestro país, y la necesidad que se tiene de conocer los efectos secundarios que estos medicamentos tienen, (en este caso se estudió efectos sobre la función renal) con el objetivo principal de hacer notar que este tipo de medicamentos no son tan inocuos para el riñon como se pensó hasta hace unos pocos años. Para que siempre que se quiera recetar una droga que pertenezca al grupo de este tipo de medicamentos, se tomen también en cuenta los efectos nosivos que tiene para el RIÑON.

Para realizar este estudio se tomaron al azar 60 pacientes de la Consulta Externa del H.G.S.J.D. a quienes se les recetó Aspirina o Indometacina, (como representantes de este grupo de medicamentos, ya que se sabe todos actúan de la misma manera, sin el objeto de compararlos) que tuvieran como requisitos indispensables para entrar al estudio que pruebas de función renal normales y que no tuvieran una enfermedad que por si misma afecte la función renal.

Se les repitieron pruebas de función renal una semana y 15 días después de iniciado el tratamiento, así como una semana después de omitido el mismo.

Se encontró que a dosis usuales de estos medicamentos 15 días después de iniciado el tratamiento, el 91o/o de estos pacientes alteraron su función renal, y que una semana después de omitido el mismo, el daño fué reversible.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA:

Los antiinflamatorios No esteroideos (AINE) son drogas que se pueden obtener fácilmente en nuestro medio y de un uso muy común en problemas reumatológicos. Los AINE son clasificados en varios grupos según su estructura química, que incluyen: salisilatos, ácidos acético, ácido propionico, ácido atranilico, pirazolónicos; más de 50 agentes que son usados principalmente por sus propiedades analgésicas; teniendo cada uno de ellos algunas diferencias en cuanto a eficacia y efectos adversos; sin embargo todos tienen en común inhibir la síntesis de PROSTAGLANDINAS derivadas del ácido araquidónico, inhibiendo la enzima ciclooxigenasa. Al inhibir prostaglandinas inhiben los efectos inflamatorios que son bien conocidos de estas sustancias, sin embargo también inhiben los efectos fisiológicos que estas sustancias producen en varios órganos incluyendo los RIÑONES.

El propósito de este trabajo es delimitar y reportar los efectos adversos que tienen los AINE en la función renal ya que estos efectos adversos pueden ir desde la incapacidad del riñón para concentrar la orina hasta Nefritis Intersticial y Fallo Renal Agudo, lo que podría dar problemas serios a los pacientes que toman estas drogas.

JUSTIFICACION

Las prostaglandinas, especialmente la PGE2 y PGI2, son importantes para mantener en equilibrio en el flujo renal, siendo las principales sustancias vasodilatadoras a nivel renal cuya producción es estimulada principalmente por sustancias tales como angiotensina II, Norepinefrina y Hormona antidiurética. (1, 11, 13, 16)

Estas prostaglandinas son fácilmente inhibidas por cualquiera de todos los antiinflamatorios no esteroideos que disponemos en nuestro medio, para tratar principalmente problemas reumatológicos.

Tomando en cuenta lo anteriormente dicho, considero de suma importancia establecer y reportar el grado de afección en la función renal que tienen los pacientes tratados en nuestro medio con estas drogas que tienen un uso importante e indiscriminado en nuestros hospitales, centros de salud, puestos de salud, clínicas privadas y ampliamente conocidas y usadas así como promovidas a nivel popular.

FUNCIONES DEL RIÑON:

El riñón posee múltiples funciones importantes, las cuales podemos agrupar en cuatro grandes grupos desde un punto de vista didáctico (13)

- a. Mantener el equilibrio ácido-base
- b. Balance Hidro-electrolítico
- c. Excreción de sustancias tóxicas
- d. Función endócrina.

En realidad el riñón es un órgano importante e indispensable para un número variado de funciones vitales responsables para mantener la homeostasis del organismo. En primer lugar mantener el equilibrio ácido base, o sea mantener el equilibrio del pH de los líquidos corporales entre márgenes muy estrechos. Luego el balance Hidro-Electrolítico por medio del cual el riñón excreta grandes cantidades de líquidos en un estado de sobrehidratación, y al mismo tiempo está en capacidad de preservar líquidos reabsorbiendo al máximo de su capacidad cuando existen estados de hipoperfusión, hipovolemia o pérdida de líquidos y electrolitos; esta misma función sirve para mantener y regular la presión arterial sistémica.

La función más conocida quizá sea la de excretar productos tóxicos como la urea, creatinina, ácido úrico, etc., o sea sustancias que resultan como productos terminales del metabolismo, no siendo esta más importante que las demás funciones.

Por último debemos describir la función endocrina del riñón, que un número grande de influencias sobre el metabolismo de diversas hormonas, y por el contrario un grupo de hormonas también tienen influencia sobre la función del riñón, tales como el cortisol, la aldosterona, la tiroxina y la hormona Antidiuretica (6)

FUNCION ENDOCRINA DEL RIÑON:

- a. Gastrina e Insulina.
- b. Eritropoyetina
- c. Hormono antidiurética y Alsosterona.

- d. Vitamina D activa y Paratohormona.
- e. PROSTAGLANDINAS.

En primer lugar la insulina y la gastrina son eliminados casi en su totalidad por el riñón, por lo tanto para mantener los niveles fisiológicos de estas dos hormonas es necesario de una adecuada función renal, si existe una pobre función renal entonces aumentan los niveles plasmáticos de estas hormonas, tal es el caso de los "Pacientes tipo II con nefropatía diabética que al llegar a insuficiencia renal crónica dejan de necesitar hipoglucemiantes orales o insulina" (5).

La eritropoyetina es la hormona encargada de estimular la producción de glóbulos rojos y evitar la anemia, lo que se ve bien ejemplificado en los pacientes con insuficiencia renal crónica en los que hay poca producción de factores que conducen a la producción por el riñón de esta hormona lo que conduce a que estos pacientes invariablemente presenten anemia.

La vitamina D activa (1, 5 dihidroxicolicalciferol), activada a nivel renal (di-hidroxilada) regula la absorción de calcio a nivel intestinal. En presencia de fallo renal esta vitamina no es hidroxilada, por lo tanto aunque se tenga un aporte adecuado el resultado final será Hipocalcemia e Hiperfosfatemia, con sus presentaciones clínicas bien conocidas.

La hormona Antidiurética y la Aldosterona, actúan reabsorbiendo agua a nivel de tubos colectores y aumentando el intercambio o reabsorción del sodio y 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 renina, la cual a su vez es responsable de la producción de aldosterona, y angiotensina II, ambos son fundamentales en la regulación de la presión arterial.

EFFECTOS RENALES DE LA PROSTAGLANDINAS:

Las prostaglandinas son sustancias derivadas de los ácidos grasos no saturados de 20 carbonos y se les considera en general

como Hormona locales, (Fig. 1) ya que ejercen su función muy cerca del sitio en que se producen, siendo muy corta su vida media (3,4). Se producen en diferentes órganos del cuerpo, y tienen muchas acciones si en el riñón su principal función es regular la hemodinámica renal (13, 15, 16).

Los efectos biológicos de las prostaglandinas son extremadamente diversos e incluyen: Contracción y dilatación del músculo liso vascular, aumentando o disminución de la agregación plaquetaria, secreción gastrointestinal de hormonas, estimulación y depresión del sistema nervioso central, y mediación de la respuesta inflamatoria (4, 5).

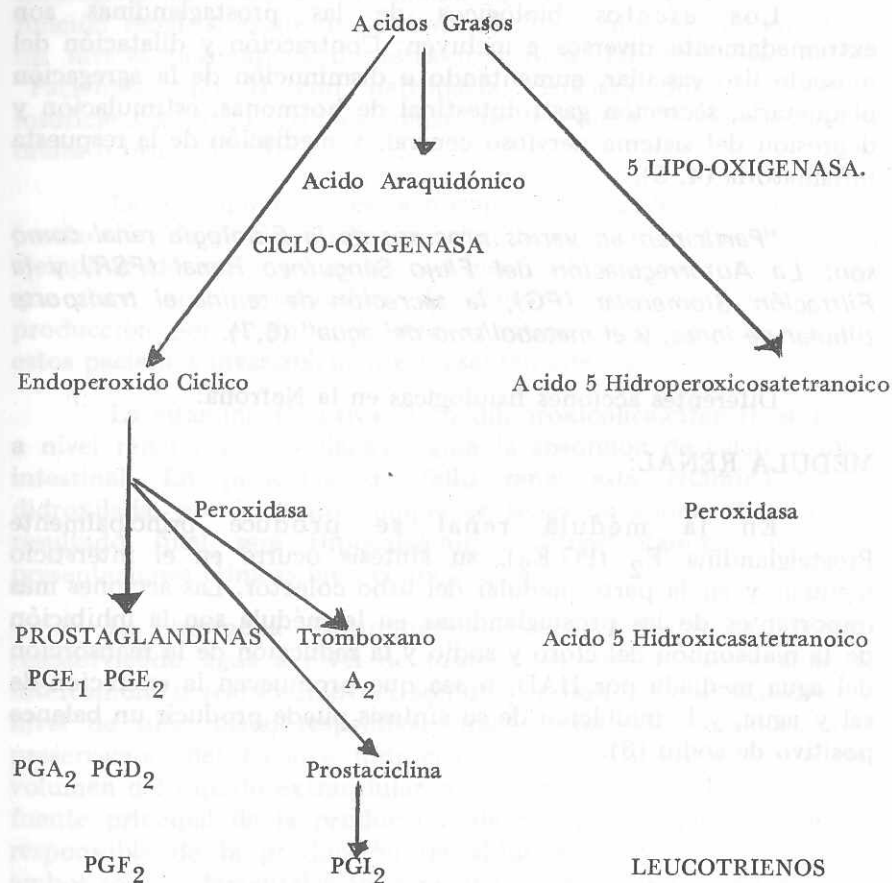
"Participan en varios procesos de la Fisiología renal como son: La Autorregulación del Flujo Sanguíneo Renal (FSR) y la Filtración Glomerular (FG), la secreción de renina el transporte tubular de iones, y el metabolismo del agua" (6,7).

Diferentes acciones fisiológicas en la Nefrona:

MEDULA RENAL:

En la médula renal se produce principalmente Prostaglandina E_2 ($PG E_2$), 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 (6).

FISIOLOGIA DE LA PRODUCCION DE PROSTAGLANDINAS



CORTEZA RENAL:

PG E₂ y PG I₂ (prostaciclín): Las arteriolas corticales y el glomérulo mismo sintetizan principalmente PG I₂ (prostaciclín), sin embargo también se produce PG E₂. Las mayores funciones de la PG E₂ cortical y PG I₂ son la inhibición de la secreción de renina, la reducción de la resistencia vascular renal, y el control de la velocidad de filtración glomerular (6).

ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como grupo sin excluir a la aspirina, son los medicamentos más ampliamente prescritos en los Estados Unidos de América, y en la actualidad se consideran que uno de cada siete 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 (8,9), a pesar que para algunos no son frecuentes (10), sin embargo se conocen que puede producirse azoemia aguda, a veces con necrosis tubular aguda (11), insuficiencia renal crónica (12), nefritis intersticial con o sin lesión mínima glomerular (8), hiperkalemia con o sin azoemia (14,16), retención de agua y sodio etc.

Los AINE pueden clasificarse en 6 grandes grupos (18,19)

1. Salicilatos... Aspirina, Salisilato, Trisalicilato, Diflunisal.
2. Derivados del ácido Propiónico Ibuprofen, naproxén, fenoprofen.
3. Derivados del ácido Indol-acético indometacina, sulindac y del ácido Pirrol-acético tolmetín, zomepirac
4. Derivados del ácido antranílico meclofenamato y ácido mefenámico.
5. Derivados Pirazoolónicos fenibutazona
6. Oxicams... Pirixicam, isoxicam.

En general lo AINE tiene efecto sobre el flujo sanguíneo renal o la filtración glomerular en pacientes voluntarios normales,

en otras palabras la actividad de la ciclo-oxigenasa renal es esencial para el mantenimiento del FSG y la FG en individuos sanos, lo cual aumenta si se les somete a una dieta restringida en sodio (10) 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 ciclo-xigenasa renal con (AINE 921).

La mayoría de los estudios de investigación INICIALES fueron hechos en perros u otros animales anestesiados, y mostraron cambios en el FSG. Esta reducción el FSG se acompañó de un substancial aumento en la resistencia vascular renal, indicando vasoconstricción renal, a pesar de ello no se 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 estudios de investigación se hicieron en perros conscientes no-anestesiados, a los que tiempo antes se había colocado un electromagneto en la arteria renal con el fin de medir el FSR, no se encontró cambios al administrar AINE (6,9).

Las evidencias de los datos obtenidos en estos trabajos indican que el FSR en reposo en estados conscientes en animales y el hombre es minimamente dependiente de la síntesis de prostaglandinas, y por lo tanto la inhibición de la ciclooxigenasa renal con AINE no tendrá efectos deletereos sobre el FSR o la FG. A menos que se tenga un uso crónico y sostenido de estos medicamentos.

Para demostrar la influencia de las prostaglandinas sobre la hemodinamia renal se infunden agentes vasoconstrictores como la angiotensina (11), la vasopresina o la norepinefrina en animales o en humanos, y se produce un aumento en la liberación de PG E₂ y PGI₂, las cuales tienen efectos vasodilatadores y modulan así la circulación renal (9).

Por el contrario se administran AINE y luego se infunden una substancia vasoconstrictora del tipo de la angiotensina II o 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

hemodinamia renal.

CONDICIONES CLINICAS QUE AUMENTAN EL RIESGO DE NEGROTOXICIDAD POR AINE

1. Baja presión de perfusión renal (shock)
2. Depresión del volumen extracelular (diuréticos, pérdidas extrarrenales de sodio).
3. Anestesia y Cirugía
4. Disminución del Gasto Cardíaco
5. Enfermedad Renal (síndrome nefrótico, G.M.N. crónica y lúpica)
6. Cirrosis Hepática
7. Enfermedad vascular arterioesclerótica

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.

2. Depresión del Volumen Extracelular:

En animales y humanos normales y también en pacientes con enfermedad perenquimatosa renal existe una disminución de la filtración glomerular al administrar AINE únicamente SI los sujetos del estudio tienen una dieta RESTRINGIDA a menos de 50mEq de sodio al día (10, 11).

Se produce una reducción del 15o/o en la filtración glomerular en sujetos normales sometidos a severa restricción de sodio u subsecuente tratamiento con aspirina (11) 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 (12) encontrándose además que con el "triamterene" existe una mucha más alta incidencia de efectos deletéreos renales (12, 14)

3. Anestesia y Cirugía:

La anestesia general acompañada del Stress quirúrgico como el ocasionado por una laparatomía, 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 renales (8).

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 posoperatoria.

4. Reducción del Gasto Cardíaco:

En pacientes que tienen insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) existe producción de sustancias vasoconstructuras que mantienen la perfusión renal, lo cual estimula también la producción de prostaglandinas. Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda reversibles al administrar indometacina (15) a pacientes con ICC, y en estos casos se correlaciona la insuficiencia renal con disminución de la cantidad de prostaglandina en la orina (15).

Otra droga que produce retención de urea y creatinina en pacientes con ICC es la Fenilbutazona, la cual también es inhibidor de la ciclooxigenasa de los ácidos grasos (9).

5. Enfermedad Renal:

En pacientes con Síndrome Nefrótico la Hipoalbuminemia lleva a disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo y a estimulación del sistema renina-angiotensina.

En estos casos al administrar indometacina la depuración de Creatinina disminuye en un 35o/o (10).

En pacientes con glomerulopatías se ha demostrado una disminución del FSR con la administración de inometacina 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 (5).

La aspirina (16) y los otros AINE (17) producen retención de urea y creatinina en un 50o/o de pacientes con lupus eritematosos diseminado.

Por otro lado hay reportes de que AINE puede causar el síndrome nefrótico con cambios mínimos glomerulares y nefritis intestinal marcada (18, 19), lo cual se explicará con detalle más adelante, en estos casos la etiología puede deberse a reacción de idiosincracia o a alteraciones de la inmunidad (9,18).

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 antiotensina II. (10).

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 (9).

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 (12)

SINDROMES CLINICOS RENALES PRODUCIDOS POR AINE:

- a. Insuficiencia renal aguda (IRA)
- b. Insuficiencia renal crónica (IRC)
- c. Nefritis Intersticial y Síndrome Nefrótico
- d. Trastornos del Metabolismo del Agua, Sodio y Potasio

a. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA:

Las prostaglandinas contribuyen más a la estabilización de la hemodinamia renal en situaciones adversas como se ha referido anteriormente, y muy poco en individuos normales (20, 21).

La contracción de volumen causada por depresión 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 arteriosos persistente e insuficiencia cardíaca se administra indometacina, y que se conoce que las prostaglandinas mantienen la patencia del ductus, y con ello se logra el cierre del conducto, pero al 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 (11, 12, 13).

La depleción del volumen sanguíneo arterial efectivo es el factor final de: La ICC (fallo bomba y uso de diuréticos) (15) de la cirrosis hepática con ascitis (hipoalbuminemia y pérdida al 3er. espacio) (14).

Y síndrome nefrótico (hipoalbuminemia, dieta hiposódica y uso de diuréticos (15) por lo tanto al administrar AINE se produce retención azoada y electrolítica.

Y si la administración diurética ha sido enérgica y se administró indometacina se han reportado insuficiencia renal aguda irreversible en niños con síndrome nefrótico (16).

En pacientes con insuficiencia renal parenquimatosa crónica la producción activa de prostaglandinas probablemente mantiene a los nefrones sobrevivientes (18), y estudios recientes en pacientes con insuficiencia renal han demostrado niveles urinarios de PGE₂ elevados (17).

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 disminuida, y que está hiperfiltración conduce a esclerosis del resto de glomérulos (18, 18).

b. INSUFICIENCIA RENAL CRONICA:

La más común causa de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) relacionada con estas drogas en la Nefropatía por Analgésicos, que se caracterizan por presentarse como una nefritis intersticial y luego necrosis papilar; y aunque es atribuido más a la fenacetina que a otros analgésicos se ha propuesto a la aspirina como una causa importante (6).

En animales se ha producido necrosis papilar después de la administración prolongada de neclofenamato, fenoprofén y fenilburazona (8).

En humanos se ha reportado con Ibuprofén, fenilbutazona, fenprofén y ácido mefenámico (8), en estos reportes sin embargo es difícil atribuir el desarrollo de vecrosis papilar a una sola droga, ya que estos pacientes tienen ingesta de varias drogas y tipos especiales de enfermedad previa.

c. NEFRITIS INTERSTICIAL Y SINDROME NEFROTICO:

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 (15, 11, 12), estas mismas drogas han sido causa de nefritis intestinal y síndrome nefrótico da 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 (15, 11, 12).

Se ha postulado además que hay una disminución de la permeabilidad capilar glomerular (11).

El síndrome nefrótico debido a AINE puede ocurrir entre 2 semanas a 18 meses después de la iniciación del tratamiento con

AINE, y su resolución varía entre 1 mes y 1 año (8).

En este síndrome a diferencia de la nefritis intersticial alérgica induce por otras drogas (13, 14), no hay eosinofilia, eosinofiluria, fiebre o rash,

En la biopsia renal al microscopio de luz se encuentra 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 microcopia electrónica.

Este síndrome es característico de los derivados del ácido propiónico y del indolacético (8), y se ha visto únicamente con ampicilina además de los AINE (15), es decir una nefritis intersticial con glomérulos normales a la macroscopia de luz.

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 (18, 17), ya que cuando se ha clasificado el infiltrado intersticial encontrado en las biopsias renales corresponden exclusivamente a linfocitos T (18).

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 linfokina que llevan a reactivación de los linfocitos T, y a perpetuación del proceso inflamatorio (8, 18).

Los linfocitos T activados producirían una linfokina 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, naproxen y ácido mefanémico (8, 16); por el

contrario puede encontrarse síndrome enfrótico de cambios mínimos SIN nefritis intersticial en un caso secundario a sulindac (17).

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL AGUA, SODIO Y POTASIO:

AGUA:

Los lugares de acción de las prostaglandinas en el metabolismo del agua son 3 (8):

- Antagonismo de la activación de la hormona Antidiurética (HAD).
- Inhibición del transporte activo de cloro en la parte gruesa medular del asa del henle.
- 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 y sodio, disminuir la velocidad del flujo medular.

SODIO:

La retención del sodio representa el efecto más universal de AINE, siendo asociado virtualmente con todas estas drogas (8,12).

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:

- Un aumento en el flujo sanguíneo renal, y
- La inhibición de la reabsorción del cloruro de sodio en la parte gruesa del asa de henle (18).

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 natriurética 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 (18, 10), sin embargo el revisar el grupo de reportes de investigación sobre el tema los resultados aun son conflictivos (10).

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 Prostaglandinas A_2 se ha usado en crisis hipertensivas en humanos con éxito debido a sus efectos vasodilatadores energéticos (15).

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-angiotensiva. Esta Hiperkalemia se produce tanto en pacientes con función renal alterada previamente, como en pacientes con función renal normal (13, 12).

La disminución de la actividad de la renina por AINE (10) ha sido reportada con todos los AINE con la excepción de sulindac.

MATERIALES Y METODOS:

El estudio es de tipo Prospectivo y se llevará a cabo en 60 pacientes, que asisten a la consulta externa del Hospital General "San Juan de Dios", que no tenga ninguna enfermedad que por si misma afecte el funcionamiento renal, y que serán tratados únicamente con antiinflamatorios no esteroideos.

Para escoger la muestra será al azar, de la siguiente manera:

1. A la Consulta Externa de medicina asisten diariamente 60 pacientes nuevos.
2. Estos 60 pacientes consultan por cualquier motivo de problema médico.
3. Para que la muestra sea totalmente al azar, cuando haya un paciente que cumpla los criterios aquí mencionados; se lanzará al aire una moneda y si ésta cae en escudo se tomará en cuenta para el estudio, de lo contrario no entrará al mismo.
4. El paciente debe consultar por un problema médico, que necesite tratamiento con AINE y que no esté o tenga que tomar otro tipo de medicamento, y además que la enfermedad que el paciente presenta no esté demostrado que afecte por si misma la función renal. Por ejemplo:
 - a) Osteoartritis degenerativa;
 - b) Espasmo muscular
 - c) Cefalea Tensional
5. Todos los pacientes estudiados serán nuevos sin que en la última semana previa a su consulta hallan estado tomando medicamentos.
6. Todos los pacientes que entren al estudio deben de tener pruebas de funcionamiento renal normal previos a iniciar el tratamiento.
7. Las pruebas de función renal que se tomarán en cuenta para el estudio serán las siguientes:
 - a) Depuración de creatinina
 - b) Densidad urinaria
 - c) pH de la orina
 - d) Sodio en orina

- e) FeNa
- f) U/P sodio
- g) Sodio y potasio sérico
- h) Presencia o no de proteinuria.
- i) Q.Q.S.S.

8. Los laboratorios se obtendrán:

- a) Antes de iniciar el tratamiento
- b) Una semana después de iniciado el tratamiento
- c) 15 días y un mes después de iniciado el tratamiento.

9. Los medicamentos utilizados serán Indometacina y Aspirina, como representantes de los antiinflamatorios no esteroideos, tomando en cuenta que son los medicamentos que más se recetan de este grupo de antiinflamatorios no esteroideos, y que actúan de la misma manera que los demás (ver revisión de literatura).

10. En el momento que se detecte daño en el funcionamiento renal por anormalidad en las pruebas de función renal obtenidas, se omitirá el medicamento y se tomarán pruebas de control (las descritas anteriormente) una semana después de omitido el medicamento.

11. Los resultados obtenidos serán tabulados, presentados en cuadros estadísticos, analizados, y discutidos con el asesor y revisor de tesis de donde se obtendrán conclusiones que se presentarán en el informe final.

RESULTADOS

A.I.N.E. y FUNCION RENAL

(Estudio prospectivo, 60 Ptes. de Con. Ext.
del Hosp. G.S.J.D. 1985).

Cuadro 1.

EDAD DE PACIENTES ESTUDIADOS:

13	—	20 años	—	0	Pacientes
21	—	30 "	—	2	"
31	—	40 "	—	3	"
41	—	50 "	—	6	"
51	—	60 "	—	18	"
61	—	70 "	—	31	"

TOTAL ————— 60 Pacientes.

A.I.N.E. Y FUNCION RENAL

(Estudio prospectivo, 60 Ptes. de Con. Ext.
del Hosp. G.S.J.D. 1985.)

Cuadro 2.

SEXO

FEMENINO	—	30 Pacientes
MASCULINO	—	30 Pacientes
TOTAL	—	60 Pacientes

A.I.N.E. Y FUNCION RENAL

(Estudio prospectivo, 60 Ptes. de Con. Ext.
del Hosp. G.S.J.D. 1985)

Cuadro 3

Cuadro 3

A.I.N.E. USADO:

ASPIRINA	30 Ptes.	15 Fem.	15 Masc.
INDOMETACINA	30 Ptes.	15 Fem.	15 Masc.
TOTAL	60 Ptes. tratados con A.I.N.E.		

A.I.N.E. Y FUNCION RENAL

(Estudio prospectivo, 60 Ptes. de Con. Ext.
del Hosp. G.S.J.D. 1985)

Cuadro 4.

NUMERO DE PACIENTES CON PRUEBAS DE FUNCION RENAL NORMALES ANTES DEL TRATAMIENTO.

Pacientes	Número	o/o	Normales	o/o	Anormales	o/o
Femenino	30	50	30	100	0	0
Masculino	30	50	30	100	0	0
Total	60	100	60	100	0	0

A.I.N.E. Y FUNCION RENAL

(Estudio prospectivo, 60 Ptes. de Con. Ext.
del Hosp. G.S.J.D. 1985.)

Cuadro 5

PRUEBAS DE FUNCION RENAL UNA SEMANA DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO

Pacientes	Número	o/o	Normales	o/o	Anormales	o/o
Femenino	30	50	1	0.6	29	48
Masculino	30	50	15	9.0	15	24
Total	60	100	16	9.6	44	73

A.I.N.E. Y FUNCION RENAL

(Estudio prospectivo, 60 Ptes. de Con Ext.
del Hosp. G.S.J.D. 1985.)

Cuadro 6

PRUEBAS DE FUNCION RENAL ANORMALES EN UNA SEMANA DE TRATAMIENTO, RELACION SEXO-MEDICA.

Pacientes	Número 60	Mujeres 30	Hombres 30
Aspirina	14	14	8
Indometacina	30	15	7
TOTAL	44	29	15

A.I.N.E. Y FUNCION RENAL

(Estudio prospectivo, 60 Ptes. de Con. Ext.
del Hosp. G.S.J.D. 1985.)

Cuadro 7
PRUEBAS DE FUNCION RENAL QUINCE DIAS DESPUES
DE INICIADO EL TRATAMIENTO

Pacientes	Número	o/o	Normales	o/o	Anormales	o/o
Femenino	30	50	0	0	30	50
Masculino	30	50	5	13.3	25	96.7
TOTAL	60	100	5	8.3	55	91.7

A.I.N.E. Y FUNCION RENAL

(Estudio prospectivo, 60 Ptes. de Con Ext.
del Hosp. G.S.J.D. 1985.)

Cuadro 8
PRUEBAS DE FUNCION RENAL UNA SEMANA
DESPUES DE OMITIDO EL TRATAMIENTO.

Pacientes	Número	o/o	Normales	o/o	Anormales	o/o
Femenino	30	50	30	50	0	0
Masculino	30	50	30	50	0	0
TOTAL	60	100	60	100	0	0

A.E.N.E. y FUNCION RENAL

(Estudio prospectivo, 60 Ptes. de Con. Ext.
del Hos. G.S.J.D. 1985.)

Cuadro 9
PRUEBAS DE FUNCION RENAL UNA SEMANA DESPUES
DE INICIADO EL TRATAMIENTO

PRUEBA	Normales No. Ptes.	o/o o/o	Anormales No. Ptes.	o/o o/o	Total Ptes. No. Ptes.	o/o o/o
1. Depuración Creatinina	16	27	44	73	60	100
2. Densidad uri.	16	27	44	73	60	100
3. pH Orina	16	27	44	73	60	100
4. Na. Orina	16	27	44	73	60	100
5. FeNa.	39	65	21	35	60	100
6. U/P Na.	16	27	44	73	60	100
7. Na. Sérico	59	98.4	1	1.6	60	100
8. K Sérico	60	100	0	0	60	100
9. Proteinuria	57	95	3	5	60	100
10. Creatinina Sérica	57	95	3	5	60	100
11. Bun	42	70	18	30	60	100

A.I.N.E. Y FUNCION RENAL

(Estudio prospectivo, 60 Ptes. de Con. Ext.
del Hosp. G.S.J.D. 1985.)

Cuadro 10

PRUEBAS DE FUNCION RENAL 15 DIAS DESPUES
DE INICIADO EL TRATAMIENTO

PRUEBA	Normales No. Ptes.	o/o o/o	Anormales No. Ptes.	o/o o/o	Total Ptes. No. Ptes.	o/o o/o
1. Depuración Creatinina	6	10	54	90	60	100
2. Densidad Urinaria	6	10	54	90	60	100
3. pH orina	6	10	54	90	60	100
4. Na orina	6	10	54	90	60	100
5. FeNa.	36	60	24	40	60	100
6. U/P Na	6	10	54	90	60	100
7. Na. sérico	57	95	3	5	60	100
8. K Sérico	60	100	0	0	60	100
9. Proteinuria	53	88	7	12	60	100
11. Creatinina Sérica	55	92	5	8	60	100
11. Bun.	35	58	25	42	60	100

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Tomando en cuenta que el estudio fué de tipo prospectivo y la toma de la muestra fué totalmente al azar, creo que los resultados obtenidos de esta muestra se pueden generalizar para el universo que esta representa.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- 1.- Se estudiaron 60 pacientes, de los cuales 30 fueron mujeres y 30 hombres.
- 2.- La muestra fué tomada totalmente al azar. (ver metodología)
- 3.- A la mitad de pacientes se les dió Aspirina y a la otra mitad de le dió Indometacina, sin el objeto de compararlos sino más bien como representantes de los A.I.N.E. ya que se sabe todos estos medicamentos actúan igual.
- 4.- El cien por ciento de todos los pacientes estudiados tenían pruebas de función renal normal antes de iniciado el tratamiento. (cuadro cuatro).
- 5.- Una semana después de iniciado el tratamiento con A.I.N.E. 44 pacientes tenían alteradas sus pruebas de función renal anormales.
- 6.- De estos 44 pacientes que tenían pruebas de función renal alteradas a la semana, 29 eran mujeres y 15 hombres.
- 7.- Quince días después de iniciado el tratamiento con A.I.N.E. 55 pacientes habían alterado sus pruebas de función renal.
- 8.- De los 55 pacientes que tenían pruebas de función renal alteradas a los quince días, 30 eran mujeres y 25 hombres. (cuadro 7)
- 9.- A los pacientes que se les detectó pruebas de función renal alteradas, en ese momento se les omitió el tratamiento.
- 10.- Una semana después de omitido el tratamiento, todos los pacientes tenían nuevamente pruebas de función renal normales.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Quiero aclarar que a pesar que la muestra fué tomada totalmente al azar, las conclusiones son válidas únicamente para la población estudiada, como muestra representante de los pacientes que llegaron a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, con los problemas mencionados en la metodología, durante los meses de enero de 1985 a abril de 1985.

CONCLUSIONES:

- 1.- Los Anti-Inflamatorios No Esteroideos son drogas que alteraron las pruebas de función Renal en más del 90o/o de la población estudiada.
- 2.- Los Anti-Inflamatorios No Esteroideos son medicamentos que afectaron las pruebas de función Renal más rápidamente a mujeres que a hombres en la población estudiada.
- 3.- Si la alteración en la Función Renal es detectada rápidamente y se omite el tratamiento, el daño es REVERSIBLE en un cien por ciento.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES:

RECOMENDACIONES:

1. Continuar estudios que nos permitan conocer más sobre los efectos nocivos de los A.I.N.E. sobre el RIÑÓN, en la población de GUATEMALA.
- 2.- Siempre que se recete algún tipo de A.I.N.E. se tome en cuenta el daño que puede provocar al Riñón.
- 3.- Si el paciente necesita ser tratado por largo tiempo con A.I.N.E. vigilar de cerca las pruebas de función renal.

RESUMEN

El trabajo es de tipo prospectivo, que tomo en cuenta para el estudio 60 pacientes de la Consulta Externa del Hospital General San Juan de Dios. La muestra fué tomada totalmente al azar, de los pacientes que cumplieran con los requisitos indispensables de: tener pruebas de función renal normales. Ser tratado por una enfermedad que per se no altere la función renal. Que estuviera siendo tratado únicamente con A.I.N.E. Habían muchos pacientes que cumplían con este requisito sin embargo como la muestra fue tomada al azar solo se tomaron en cuenta 30 mujeres y 30 hombres.

A estos pacientes se les dió tratamiento o con A.I.N.E. en este caso son Aspirina o Indometacina, como representante de este grupo de medicamentos y que se sabe todos actúan de la misma manera. Sin el objeto de compararlos, se escogió también al azar a quien se le daba uno u otro medicamento.

Los pacientes fueron seguidos con pruebas de función renal a la semana después de iniciado el tratamiento y a los 15 días.

Al final del estudio se encontró que más del 90o/o de los pacientes estudiados habían alterado sus pruebas de función renal.

En el momento en que se encontró alteración de la función renal se omitió el tratamiento y se repitieron la prueba una semana después, encontrando que en todos ellos el daño fué REVERSIBLE.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Anderson, R.J. *et al.* Prostaglandins effects on blood pressure, real blood flow sodium and water excretion. *N Eng J Med* 1984 Jun 28; 310(26):1712-1717
2. Ariz, L. *et al.* Identification of the risk for renal insuficiency from non-steroidal anti-inflammatory drug. *N Eng J Med* 1982 Feb 7; 306(7):409-412
3. Ciabattini, G. Renal effects of anti-inflammatory drug. *N Eng J Med* 1984 Mar 29; 310(13):824-830
4. Cleve, M.J. *et al.* Renal sindrome associated with non-steroidal anti-inflammatory drug. *N Eng J Med* 1984 Mar 1; 310(12):663-670
5. Dunn, M.J. *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug and renal function. *Ann Rev Med* 1984; 35:411-438
6. Dunn, M.J. *et al.* Renal effects of that inhibit prostaglandins sintesis. *Ann Rev Med* 1984; 35:609-622
7. Dunn, M.J. *et al.* Renal prostaglandins. *Ann Rev Med* 1984; 35:329-336
8. Ferris, T.J. *et al.* Prostaglandins and kidney. *Am J Med* 1984 Jun; 76(6):989-999
9. Fong, H.J. *et al.* Anti-inflammatory drug induced acute renal failure. *N Eng J Med* 1982 Apr 15; 306(15):900-913
10. Fox, D.A. *et al.* Non-steroidal drug and renal diseseases. *N. Eng J Med* 1982 Sep 2; 307(10):596-601
11. Kimberly, R.P. Elevated urinary prostaglandins and the effects of aspirin on renal function. *Am J Med* 1981 Nov; 71(5):745-760
12. Kimberly, R.P. *et al.* Aspirin induced depresion of renal function. *N Eng J Med* 1982 Sep 9; 307(11):660-666
13. Kimberly, R.P. *et al.* Reduction of renal function by non steroidal anti-inflammatory drug. *Am J Med* 1983 Jul; 75(1):51-78

14. Levenson, D.J. et al. Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and kidney. *Am J Med* 1984 Sep; 77(3):418-427
15. Patmas, M.A. et al. Acute multisistem toxicity associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drug. *Arch Intern Med* 1983 Nov; 143(11):2131-2134
16. Simon, L.S. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug. *N Eng J Med* 1982 Aug 19; 307(8):468-481
17. Stein, J.H. et al. Hormones and kidney. *Hosp Pract* 1984 Sep; 19(9):89-125
18. Tam, S.Y. et al. Indometacin induced prostaglandins inhibition with hyperkalemia. *N Eng J Med* 1984 Jul 26; 311 (4):225-235

Edgardo

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
(CICS)

FORME:

[Signature]
Dr. Estuardo Tercero Muxi
ASESOR.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 5258

SATISFECHO:

[Signature]
Dr. Carlos Bethancourt.
REVISOR.

CARLOS BETHANCOURT MONZON
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO NUMERO 1988

ROBADO:

[Signature]
DIRECTOR DEL CICS



[Signature]
Dr. Mario Rene Moreno Camara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U.S.A.C.

Guatemala, 23 de mayo de 1985-

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. Reglamento de Tesis, Artículo 23).