

Prostaglandinas renales en el síndrome nefrótico. Estudio de su papel homeostático y del efecto anti-proteinúrico de su inhibición con indometacina

V. GUTIERREZ MILLET*, L. M. RUILOPE*, J. M. ALCAZAR*, I. BELLO*, C. PRIETO*, J. F. TRESGUERRES**, R. GARCIA-ROBLES***, A. BARRIENTOS* y J. L. RODICIO*.

* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «1.º de Octubre». Madrid.

** Cátedra de Endocrinología Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

*** Servicio de Endocrinología. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Con el fin de investigar la participación de las prostaglandinas renales en el mantenimiento de la función renal en el síndrome nefrótico y el mecanismo fisiopatológico de la acción antiproteinúrica de la indometacina se midió la excreción urinaria de PGE_2 (μPGE_2), junto al peso, presión arterial (PA), filtración glomerular (FG), proteinuria (P), natriuresis (UNa), actividad de renina plasmática (ARP) y aldosterona plasmática (A), antes, durante y después de la administración de indometacina (2 mg/kg/día \times 3 días) a un grupo de 21 pacientes con glomerulonefritis crónica idiopática sin hipertensión. Doce pacientes tenían síndrome nefrótico (SN) (proteinuria $>$ 3,5 gr/día) y 9 proteinuria en rango no nefrótico. Un grupo de 27 voluntarios sanos, comparables en edad y sexo, se utilizaron como grupo control. Los pacientes con SN mostraban en situación basal valores más bajos de UNa ($p < 0,01$) y más altos de ARP ($p < 0,01$), A ($p < 0,01$) y μPGE_2 ($p < 0,01$) al compararlos a los pacientes sin SN y a los controles. La administración de indometacina produjo en los pacientes con UN un aumento del peso ($p < 0,02$), junto a un descenso del FG ($p < 0,01$), P ($p < 0,005$), UNa ($p < 0,05$), ARP ($p < 0,005$), A ($p < 0,005$) y μPGE_s ($p < 0,005$). La presión arterial no varió. En los pacientes con glomerulonefritis y proteinuria en rango no nefrótico, la indometacina provocó un descenso de la P ($p < 0,005$), ARP ($p < 0,05$), A ($p < 0,005$) y μPGE_2 ($p < 0,005$) sin modificaciones en el peso, PA, FG y UNa. Tres días después de suspender la indometacina todos los parámetros modificados volvieron a sus valores basales en ambos grupos de pacientes. En los pacientes con SN, el decremento de la proteinuria ($-\Delta P$) inducido por la indometacina se correlacionó con el $-\Delta ARP$ ($r: + 0,738$; $p < 0,01$) y $-\Delta \mu PGE_2$ ($r: + 0,765$; $p < 0,01$) pero no con el $-\Delta FG$. El $-\Delta FG$ solamente tuvo correlación significativa con los valores basales de μPGE_2 ($r: - 0,637$; $p < 0,05$). Nuestros datos sugieren que el mantenimiento del FG en el SN se logra mediante un aumento en la producción renal de PGE_2 y que el efecto antiproteinúrico de la indometacina parece depender básicamente de la inhibición de ARP y de μPGE_2 y no de la reducción del FG.

Palabras clave: Indometacina. Síndrome nefrótico. Prostaglandinas.

ROLE OF RENAL PROSTAGLANDINS IN THE NEPHROTIC SYNDROME

SUMMARY

In order to investigate the participation of renal prostaglandins in the maintenance of renal function in nephrotic syndrome and the antiproteinuric effect of indomethacin, the urinary PGE_2 excretion (μPGE) has been measured together with body weight (BW), blood pressure (BP), glomerular filtration rate (GFR), proteinuria (P), natriuresis (UNa), plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone (A), before, during and after indomethacin administration (2 mg/kg \times 3 days) in a group of 21 patients with the diagnosis of normotensive chronic idiopathic glomerulonephritis. Twelve patients had nephrotic syndrome (NS) (proteinuria $>$ 3.5 gr/day) and

Recibido: 22-IX-1982 y en versión definitiva: 3-XII-1982.

Aceptado: 10-XII-1982.

Correspondencia:

V. Gutiérrez Millet.

Servicio de Nefrología. C.S. 1.º de Octubre.

Madrid.

9 non nephrotic proteinuria; 27 normotensive volunteers, sex and age matched were the control group. The patients with NS showed lower values of UNa ($p < 0.01$) and higher values of PRA ($p < 0.01$), A ($p < 0.01$) and $uPGE_2$ ($p < 0.01$) than those with non nephrotic proteinuria and the control group. The administration of Indomethacin induced in NS patients an increase in BW ($p < 0.02$) along with a decrease in GFR ($p < 0.01$), P ($p < 0.005$) UNa ($p < 0.05$), PRA ($p < 0.005$), A ($p < 0.005$) and $uPGE_2$ ($p < 0.005$). BP did not change. In patients with glomerulonephritis and non nephrotic proteinuria, Indomethacin induced a decrease in P ($p < 0.005$), PRA ($p < 0.05$), A ($p < 0.005$) and $uPGE_2$ ($p < 0.005$) and no changes in BW, BP, GFR and UNa. Three days after Indomethacin discontinuation the altered values returned to the basal levels in both group of patients. In NS patients, the Indomethacin induced proteinuria decrement ($-\Delta P$) correlated with the $-\Delta PRA$ ($r: + 0.738$; $p < 0.01$) and $-\Delta uPGE_2$ ($r: + 0.765$; $p < 0.01$) but not with $-\Delta GFR$. The $-\Delta GFR$ correlated only with basal $uPGE_2$ levels ($r: - 0.637$; $p < 0.05$). Our data suggest that the maintenance of GFR in nephrotic syndrome is achieved by increase in renal PGE_2 production. The antiproteinuric effect of Indomethacin seems to be dependent on the inhibition of renin and renal PGE_2 synthesis and is not related to the reduction of GFR.

Key words: Indomethacin. Nephrotic syndrome. Prostaglandins.

INTRODUCCION

En 1966 MICHIELSEN y LAMBERT¹ introdujeron la indometacina, una droga antiinflamatoria no esteroidea, en el tratamiento de las glomerulonefritis y demostraron que tenía un efecto antiproteinúrico en los pacientes con síndrome nefrótico. Este hecho ha sido confirmado ampliamente²⁻¹³, aunque su interpretación fisiopatológica es un tema controvertido. Una primera posibilidad sería que la indometacina limitase los procesos patológicos en los glomérulos a través de su acción inhibitoria sobre la agregación plaquetaria¹⁴ y la quimiotaxis de los leucocitos¹⁵, estabilizando los lisosomas de los granulocitos¹⁶ o aumentando la síntesis de membrana basal por los podocitos¹⁷. Aunque MICHIELSEN ha sugerido una mejoría de las lesiones morfológicas glomerulares^{2,3} y de la evolución clínica^{5,18} en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa tratados con indometacina, estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores^{7,19}. Una segunda hipótesis podría ser que su efecto antiproteinúrico en la nefrosis fuese debido a cambios funcionales renales. En este sentido, la acción antiproteinúrica de la indometacina suele comenzar inmediatamente después de administrarla y desaparece entre 12 y 48 horas después de suspenderla^{3,20} y se acompaña frecuentemente, aunque no siempre, de una disminución reversible y moderada del flujo sanguíneo renal (FSR), del filtrado glomerular (FG) y de la fracción de filtración (FF), con retención de sodio y agua^{1,3,19-21}. La depleción previa de sodio acentúa estas alteraciones²¹. Algunos autores sugieren que la acción antiproteinúrica de la indometacina en el síndrome nefrótico podría deberse simplemente a una reducción del FSR y de la FG y, por tanto, de la cantidad de proteínas filtradas^{20,21}. En este sentido, el papel de la indometacina como inhibitoria de la síntesis renal de prostaglandinas podría ser importante^{22,23}. Es bien conocido que las prostaglandinas renales intervienen en la regulación del FSR y del FG²⁴⁻²⁶. PGE_2 y PGI_2 tienen un

efecto vasodilatador renal, que se opone a la acción vasoconstrictora del sistema renina-angiotensina²⁷⁻³⁰. La natriuresis inducida por furosemida en el síndrome nefrótico es inhibida por la indometacina³¹, ya que el efecto natriurético de la furosemida es debido, al menos en parte, al estímulo que ejerce sobre las prostaglandinas³². Existe una falta de información sobre prostaglandinas renales en el síndrome nefrótico. Recientemente, la excreción urinaria de PGE_2 ($uPGE_2$) ha sido medida en enfermedades renales crónicas³³, hallándose una elevación de $uPGE_2$ en los pacientes con insuficiencia renal crónica moderada. En la insuficiencia renal leve o severa la $uPGE_2$ era normal. En este trabajo, sin embargo, no se tuvo en cuenta la presencia o ausencia de síndrome nefrótico en los pacientes.

Con el fin de investigar estos hechos hemos estudiado la $uPGE_2$ y el sistema renina-angiotensina-aldosterona en el síndrome nefrótico, así como la influencia que la indometacina tiene sobre dichos sistemas y la proteinuria. Nuestros resultados sugieren que en los pacientes nefróticos, un aumento en la producción renal de PGE_2 parece esencial para la regulación del FG y que el efecto antiproteinúrico de la indometacina parece depender principalmente de la inhibición de la síntesis renal de PGE_2 y de renina y no de una reducción de la filtración glomerular.

PACIENTES Y METODOS

Pacientes: Se estudiaron 21 sujetos, 8 varones y 13 hembras, entre 17 y 52 años (media: 25 años), diagnosticados por biopsia renal de glomerulonefritis crónica idiopática; 14 tenían glomerulonefritis membranoproliferativa y 7 glomerulonefritis mesangial IgA. Todos eran normotensos y 9 tenían insuficiencia renal crónica moderada con aclaramientos de creatinina (Ccr.) entre 43 y 76 ml/min. $\times 1,73 m_2$. De estos pacientes, 12 tenían síndrome nefrótico (proteinuria $> 3,5$ gr/día e hipoalbuminemia $> 3,0$ gr/dl.) y 9 proteinuria en rango no nefrótico, entre 0,30 y 1,64 gr/día. Siete pacientes nefróticos tenían edemas en el momento del estudio. En todos se había descartado previamente enfermedades sistémicas y alteraciones cardíacas o hepáticas.

Como controles se utilizaron 27 sujetos sanos, 16 varones y 11 hembras, entre 21 y 36 años (media: 23 años). Ningún sujeto había recibido medicación alguna durante las 4 semanas previas al estudio y estaban en una dieta con ingesta libre de sodio. Los varones se abstuvieron de mantener relaciones sexuales mientras duró el estudio con el fin de no modificar la excreción urinaria de PGE₂. En todos se midió basalmente el peso, la presión arterial, el Ccr. tras recogida de la orina durante 24 horas, la proteinuria y excreción urinaria de sodio (UNa) en 24 horas. La actividad de renina plasmática (ARP) y la aldosterona (Aldo) se midieron en plasma, en reposo y decúbito a las 8 a.m. (ARP_r y Aldo_r) y tras 2 horas de ortostatismo (ARP_o y Aldo_o). La excreción urinaria de PGE₂ (μPGE₂) se midió en la orina de 24 horas.

Nueve glomerulonefritis con síndrome nefrótico (GN_cSN) y 7 con proteinuria no nefrótica (GN_sSN) fueron tratadas con indometacina a la dosis de 2 mg/kg/día, en dos tomas diarias, durante 3 días consecutivos, midiéndose todos los parámetros indicados, basalmente, a los 3 días de recibir indometacina y 3 días después de suspenderla.

Métodos: La creatinina en suero y orina se midió con un autoanalizador estándar, la concentración de Na en orina con fotómetro de llama y la proteinuria con el método del ácido sulfosalicílico. La ARP mediante radioinmunoanálisis siguiendo el método de HABER³⁴ modificado por EPSTEIN y COLS.³⁵ La aldosterona plasmática se midió con el método de SANCHO y HABER³⁶ y la uPGE₂ por radio inmunoanálisis según método publicado previamente³⁷. Los datos fueron analizados estadísticamente mediante el test de la t pareada de Student y el test de Wilcoxon para datos no pareados y el análisis de regresión lineal. Como valores estadísticamente significativos se consideró una p < 0,05. Las modificaciones porcentuales (incremento o decremento: ± Δ) inducidas por la indometacina en cualquiera de los parámetros medidos, se calcularon siguiendo la fórmula Δ_x = [(X_{IN} - X_B)/X_B] × 100; siendo X_{IN} el valor del parámetro tras tratamiento con indometacina y X_B el valor basal.

RESULTADOS

I. Estudio de los pacientes en situación basal: Los estudios basales en los 27 controles, 9 GN_sSN y 12

GN_cSN, se representan en la tabla I. El peso y la presión arterial fue similar en los tres grupos.

El Ccr. de los 21 pacientes con glomerulonefritis fue discretamente inferior al de los 27 controles (p < 0,01), debido a que 4 GN_sSN y 5 GN_cSN tenían insuficiencia renal crónica moderada con Ccr. entre 43 y 76 ml/min. × 1,73 m². El Ccr. entre ambos grupos de glomerulonefritis fue similar. Los pacientes con síndrome nefrótico tenían basalmente un UNa inferior a las GN_sSN (p < 0,01) y a los controles (p < 0,01). Los valores de ARP_r, ARP_o, Aldo_r, Aldo_o y μPGE₂ estaban significativamente elevados en los pacientes nefróticos con respecto a las GN_sSN y a los controles (p < 0,01).

II. Efecto de la indometacina en los pacientes con glomerulonefritis sin síndrome nefrótico: La tabla II expresa el efecto de la administración de indometacina (2 mg/kg/día) durante 3 días consecutivos en 7 pacientes con GN_sSN. la droga produjo una disminución significativa de la proteinuria (p < 0,005), ARP_r (p < 0,05), ARP_o (p < 0,005), Aldo_o (p < 0,005) y μPGE (p < 0,005) sin modificaciones estadísticamente significativas del peso, PA, Ccr., UNa ni Aldo_r. Estas alteraciones fueron reversibles a los 3 días de suspender la indometacina.

III. Efecto de la indometacina en los pacientes con glomerulonefritis y síndrome nefrótico: La tabla III expresa los resultados obtenidos tras la administración de indometacina (2 mg/kg/día) durante 3 días consecutivos a 9 pacientes con síndrome nefrótico. Con la administración de indometacina se observó un aumento del peso (p < 0,025) y un descenso del Ccr. (p < 0,01), proteinuria (p < 0,005), UNa (p < 0,05), ARP_r (p < 0,05), ARP_o (p < 0,005), Aldo_o (p < 0,005), Aldo_r (p < 0,005) y μPGE₂ (p < 0,005). La presión arterial no se modificó

TABLA I

ESTUDIOS BASALES EN 21 PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS, 9 SIN Y 12 CON SINDROME NEFROTICO Y 27 CONTROLES

	Glomerulonefritis crónica		
	Controles	Sin síndrome nefrótico	Con síndrome nefrótico
Número de casos	27	9	12
Con IRC (Ccr. < 80 ml/min. × 1,73 m ²)	0	4	5
Peso (kg.)	64,5 ± 5,2	62,7 ± 11,9	61,0 ± 11,6
PA sistólica (mmHg)	116 ± 11	115 ± 12	121 ± 17
PA diastólica (mmHg.)	75 ± 8	74 ± 10	79 ± 15
Ccr. (ml/min. × 1,73 m ²)	120 ± 15	72 ± 30 *	75 ± 23 *
Proteinuria (gr/día)	0	0,83 ± 0,50	6,16 ± 3,90 **
UNa (mEq/día)	190 ± 50	140 ± 33 *	82 ± 44 ***
ARP _r (ng/ml/h.)	0,90 ± 0,50	1,28 ± 0,73	3,37 ± 2,41 ***
ARP _o (ng/ml/h.)	4,20 ± 1,90	4,38 ± 2,57	10,76 ± 6,97 ***
Aldosterona _r (ng/dl.)	4,20 ± 2,10	3,12 ± 1,07	8,00 ± 5,77 ***
Aldosterona _o (ng/dl.)	11,90 ± 6,10	13,02 ± 7,09	22,83 ± 15,29 ***
uPGE ₂ (μgr/24 h.)	1,36 ± 0,53	1,02 ± 0,46	2,57 ± 1,44 ***

* p < 0,01 versus controles.
 ** p < 0,01 versus glomerulonefritis sin síndrome nefrótico.
 *** p < 0,01 versus controles y glomerulonefritis sin síndrome nefrótico.
 r = reposo. o = ortostatismo (explicaciones adicionales en el texto).
 Los valores se expresan como media aritmética ± 1 desviación estándar.

significativamente. Estos cambios fueron reversibles a los 3 días de suspender la indometacina.

IV. **Correlación entre los diferentes parámetros modificados por la indometacina en los pacientes con glomerulonefritis y síndrome nefrótico:** El decremento porcentual de la proteinuria (Δ proteinuria) inducido por la indometacina en los pacientes nefróticos osciló entre -20% y -78% con respecto a los valores basales, con un decremento porcentual medio de -54% . El Δ Ccr. varió entre -2% y -60% , siendo el decremento porcentual medio de -23% . Como puede observarse en la figura 1 no existió una correlación estadísticamente significativa entre Δ proteinuria y Δ Ccr. ($r = +0,195$; p : no significativa). En tres pacientes (puntos oscuros de la figura 1) se produjo un Δ proteinuria entre -60% y -80% , a pesar de lo cual el Δ Ccr. fue inferior de -10% . Aún excluyendo estos tres casos, no se obtuvo una correlación significativa ($r = +0,421$; p : no significativa). El Δ proteinuria inducido por indometacina tuvo una correlación estadísticamente significativa con el Δ uPGE₂ ($r = +0,765$; $p < 0,01$) (Fig. 2) y con Δ ARP_o ($r = +0,738$; $p < 0,01$) (Fig. 3). El Δ uPGE₂ tuvo correlación significativa con Δ ARP_o ($r = +0,765$; $p < 0,01$). No se observó correlación significativa entre Δ proteinuria y los valores basales de uPGE₂ ($r = -0,064$; p : no significativa), ARP_r ($r = -0,395$; p : no significativa) y

y ARP_o ($r = -0,514$; p : no significativa). El Δ Ccr. tampoco se correlacionó con Δ ARP_r ($r = +0,561$; p : no significativa) ni con Δ ARP_o ($r = +0,392$; p : no significativa).

DISCUSION

En el síndrome nefrótico el sistema renina-angiotensina-aldosterona suele estar activado^{38,39}, a pesar de lo cual el FSR y el FG se mantienen frecuentemente en límites normales⁴⁰. Es muy probable que en esta situación las prostaglandinas renales PGE₂ y PGI₂ sean factores esenciales en el control y mantenimiento de ambos, contrarrestando, a través de su efecto vasodilatador sobre las arteriolas eferentes de las nefronas corticales profundas⁴¹⁻⁴⁵, el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II. Si en esta situación las prostaglandinas renales son inhibidas por la indometacina se acentuaría la vasoconstricción renal dependiente de angiotensina II y ello produciría una disminución del FSR y del FG, que podría explicar la disminución de la proteinuria al reducirse la cantidad de proteínas filtradas por los glomerulos^{20,21}. Si la vasoconstricción renal fuese extremadamente severa se podría producir fracaso renal agudo funcional y reversible^{20,46} o incluso necrosis tubular aguda⁴⁷.

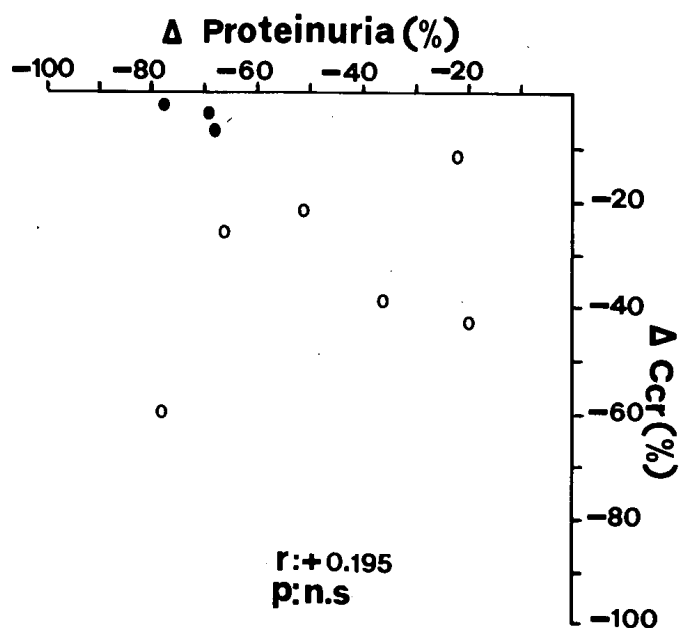


Fig. 1.—Ausencia de correlación entre $-\Delta$ proteinuria y $-\Delta$ aclaramiento de creatinina bajo efecto de indometacina ($3 \text{ mg/kg/día} \times 3 \text{ días}$) en 9 pacientes con síndrome nefrótico. Explicaciones adicionales en el texto.

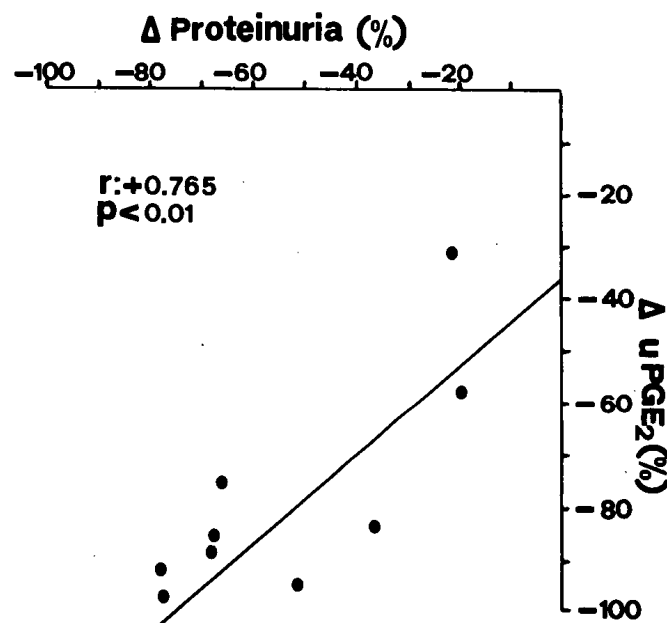


Fig. 2.—Correlación significativa entre $-\Delta$ proteinuria y $-\Delta$ uPGE₂ ($r = +0,765$; $p < 0,01$) bajo efecto de la indometacina ($3 \text{ mg/kg/día} \times 3 \text{ días}$) en 9 pacientes con síndrome nefrótico.

ARP_o ($r = -0,505$; p : no significativa). Tampoco existió correlación entre Δ proteinuria y Δ ARP_r ($r = +0,282$; p : no significativa). El Δ Ccr. inducido por la indometacina se correlacionó únicamente con los valores basales de uPGE₂ antes de recibir esta droga ($r = -0,637$; $p < 0,05$) (Fig. 4). No hubo correlación entre Δ Ccr. y los valores basales de ARP_r ($r = -0,379$; p : no significativa)

En situación basal, nuestros pacientes nefróticos mostraban un perfil bioquímico homogéneo: excretaban menos sodio en la orina y tenían un aumento de los valores de ARP y aldosterona plasmática en reposo y ortostatismo, al compararlos con los otros pacientes sin síndrome nefrótico y los controles. Esto sugiere que estaban en situación de hipovolemia y vasoconstricción, con una ac-

TABLA II

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE INDOMETACINA (2 MG/KG/DIA) DURANTE TRES DIAS CONSECUTIVOS EN 7 PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS SIN SINDROME NEFROTICO

	Valores basales	Tres días con indometacina	Tres días después de suspender indometacina
Peso (kg.)	63,5 ± 13,4	63,6 ± 13	63,1 ± 12
PA sistólica (mmHg)	115 ± 12	121 ± 6	118 ± 7
PA diastólica (mmHg)	74 ± 10	78 ± 14	75 ± 8
Ccr. (ml/min. × 1,73 m ²)	65,5 ± 30,7	74,4 × 32,6	69,3 ± 31,2
Proteinuria (g/día)	0,78 ± 0,59	0,29 ± 0,32 *	0,81 ± 0,48
UNa (mEq/día)	116 ± 63	117 ± 50	119 ± 58
ARP _r (ng/ml/h.)	1,22 ± 0,69	0,74 ± 0,43 **	1,31 ± 0,45
ARP _o (ng/ml/h.)	3,81 ± 1,51	1,75 ± 1,03 *	3,79 ± 1,12
Aldosterona _r (ng/dl.)	2,95 ± 1,12	2,14 ± 0,97	2,84 ± 1,10
Aldosterona _o (ng/dl.)	11,2 ± 4,6	6,0 ± 2,0 *	11,8 ± 3,9
uPGE ₂ (µgr/24 h.)	0,98 ± 0,47	0,38 ± 0,19 *	1,01 ± 0,46

* p < 0,005 versus valores basales y 3 días después de suspender indometacina.

** p < 0,05 versus valores basales y 3 días después de suspender indometacina.

r = reposo. o = ortostatismo (explicaciones adicionales en el texto).

Los valores se expresan como media aritmética ± 1 desviación estándar.

tivación del eje renina-angiotensina-aldosterona. En esta situación, los niveles altos de angiotensina II provocarían vasoconstricción renal, aumento de las resistencias vasculares intrarrenales y como consecuencia de ello una disminución del FSR y del FG. El aumento de µPGE₂ que hemos observado en estos pacientes, expresión de la síntesis renal de PGE₂⁵⁰, representa probablemente uno de los mecanismos homeostáticos que el riñón utiliza para mantener su integridad hemodinámica, intentando contrarrestar el estímulo vasoconstrictor de la angiotensina II. La inhibición de µPGE₂ producida por la indometacina, que no tiene ningún efecto negativo en sujetos normales^{58,59} ni modificó el FG en nuestros pacientes sin síndrome nefrótico, provocó en los enfermos con ne-

frosis un descenso del FG, existiendo una correlación estadísticamente significativa entre los valores basales de uPGE₂ y el decremento del FG (Fig. 4), lo que sugiere que uPGE₂ contribuía de forma esencial al mantenimiento del FG. En definitiva, nosotros creemos que en el síndrome nefrótico la hemodinámica renal (FSR y FG) está regulada por al menos dos fuerzas antagónicas: efecto vasoconstrictor de la angiotensina II y efecto vasodilatador de prostaglandinas (PGE₂ y probablemente PGI₂). Es posible que otros factores, como catecolaminas y bradiquininas, también intervengan. En esta situación, una inhibición de las prostaglandinas puede tener un efecto adverso al condicionar una reducción del FSR y del FG, retención del sodio y a veces oliguria^{1,3,19,20,21}. Cuanto

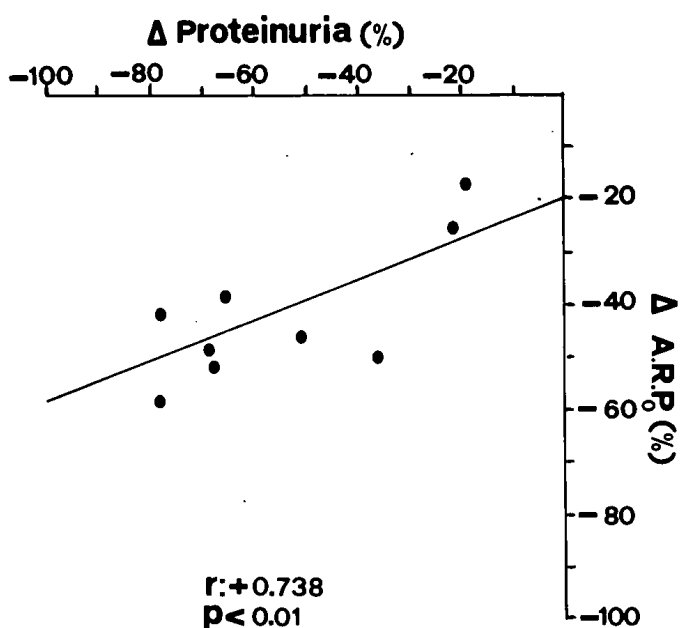


Fig. 3.—Correlación significativa entre - Δ proteinuria y - Δ ARP en ortostatismo (r: + 0,738; p < 0,01) bajo efecto de la indometacina (3 mg/kg/día × 3 días) en 9 pacientes con síndrome nefrótico.

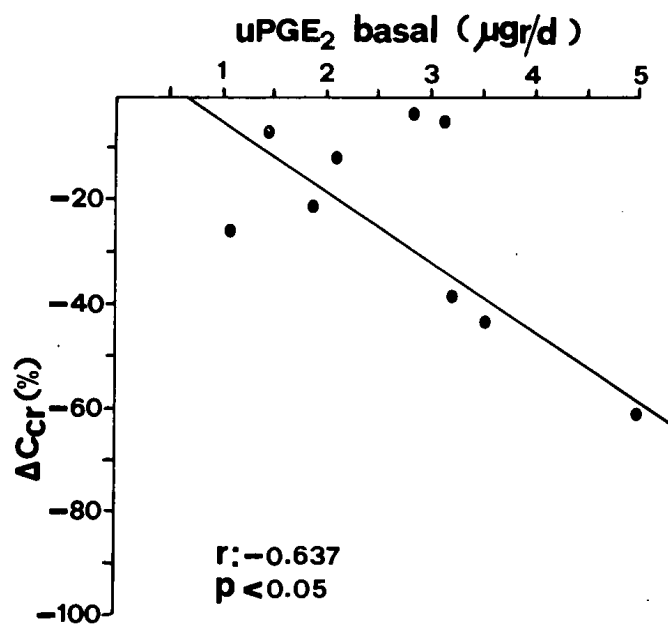


Fig. 4.—Correlación significativa entre los valores basales de µPGE y el - Δ aclaramiento de creatinina (r: - 0,637; p < 0,05) inducido por indometacina (3 mg/kg/día × 3 días) en 9 pacientes con síndrome nefrótico.

más altos estén los niveles basales de uPGE₂ en los pacientes nefróticos, más severas podrán ser las modificaciones hemodinámicas adversas provocadas por la indometacina. Estas mismas alteraciones han sido observadas en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva⁵² y cirróticos con ascitis^{53,56}, al ser tratados con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas^{52,53,56}, lo que sugiere que en estas situaciones clínicas, en las que también se ha demostrado un aumento de prostaglandinas renales^{51,52}, ellas juegan un papel homeostático parecido al que desempeñan en el síndrome nefrótico. Sin embargo, no todos los pacientes nefróticos parecen estar en una situación de hipovolemia con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. MELTZER⁶³ ha descrito, junto a pacientes totalmente superponibles a los observados por nosotros, un segundo grupo de enfermos nefróticos con hipervolemia y niveles bajos de renina y aldosterona, que se estimulaban normalmente tras depleción sódica. Entre estos dos tipos de nefrosis («hipovolémica-hiperreninémica» e «hipervolémica-hiporreninémica») estaría situado otro grupo de pacientes con volumen, renina y aldosterona normales⁶³. Estos datos sugieren que no todos los pacientes nefróticos constituyen un grupo homogéneo hemodinámicamente, como hemos observado nosotros.

En todos los pacientes estudiados, la administración de 2 mg/kg. de indometacina durante 3 días consecutivos produjo una reducción significativa de la proteinuria, que retornó a los valores basales a los 3 días de suspender la droga. Este hecho sugiere que el efecto antiproteinúrico de la indometacina esté mediado por cambios funcionales renales, ya que la rapidez con que aparece y desaparece su efecto antiproteinúrico no parece lógico explicarlo a través de modificaciones morfológicas en los glomérulos. En los pacientes sin síndrome nefrótico el efecto antiproteinúrico de la indometacina no se asoció a

modificaciones del FG, ni retención de sodio, pero sí a una reducción de uPGE₂, ARP y aldosterona. En los pacientes nefróticos, por el contrario, la disminución de la proteinuria producida por la indometacina se asoció a retención de sodio, reducción del FG medido por el aclaramiento de creatinina y descenso de uPGE₂, ARP y aldosterona. La retención de Na probablemente fue debida a la reducción del FG y a la inhibición del efecto natriurético de PGE₂^{54,55}. Todas estas alteraciones desaparecieron a los 3 días de suspender la indometacina. El decremento porcentual de la proteinuria fue superior al del Ccr. (valores medios: - 54 % versus - 23 %) y no existió correlación estadísticamente significativa entre Δ proteinuria y Δ Ccr. En 3 pacientes observamos un Δ proteinuria importante, entre - 60 % y - 80 %, siendo en ellos el Δ Ccr. menor de - 10 %. Datos similares han sido comunicados por otros autores^{3,48,49} y en nuestra opinión sugieren que el efecto antiproteinúrico de la indometacina no puede ser explicado únicamente sobre la base de una reducción concomitante del FG, tal como ha sido propuesto^{20,21}. En nuestros pacientes nefróticos el Δ proteinuria se correlacionó de forma estadísticamente significativa con el Δ uPGE₂ y Δ ARP_o y estos dos parámetros entre sí. Sugerimos que el efecto antiproteinúrico de la indometacina podría explicarse, al menos en parte, a través de la inhibición que esta droga provoca en la síntesis renal de prostaglandinas y de renina, sin que nuestros resultados permitan dilucidar cuál de los dos factores está primariamente involucrado en este fenómeno. Los niveles altos de uPGE₂ en el síndrome nefrótico, cuya misión fundamental sería mantener el FSR y el FG en valores normales o próximos a la normalidad, contrarrestando el efecto vasoconstrictor de la hiperangiotensinemia II, podrían contribuir en parte al grado de proteinuria, al provocar vasodilatación en los glomérulos corticales profundos²⁷⁻³⁰, previamente dañados por la glome-

TABLA III

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE INDOMETACINA (2 MG/KG/DIA) DURANTE TRES DIAS CONSECUTIVOS EN 9 PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS CON SINDROME NEFROTICO

	Valores basales	Tres días con indometacina	Tres días después de suspender indometacina
Peso (kg.)	60,6 ± 13,5	61,3 ± 13,2 *	60,2 ± 12,6
PA sistólica (mmHg)	121 ± 17	121 ± 13	115 ± 12
PA diastólica (mmHg)	79 ± 15	78 ± 9	79 ± 12
Ccr. (ml/min. × 1,73 m ²)	82,6 ± 20,3	61,3 ± 15,8 **	86,0 ± 13,1
Proteinuria (gr/día)	7,01 ± 4,02	2,92 ± 1,69 ***	9,65 ± 6,15
UNa (mEq/día)	90 ± 47	62 ± 66 P	112 ± 54
ARP _r (ng/ml/h.)	3,71 ± 2,62	2,23 ± 2,04 P	3,78 ± 2,41
ARP _o (ng/ml/h.)	9,95 ± 5,71	5,38 ± 2,51 ***	10,10 ± 5,64
Aldosterona _r (ng/dl.)	8,50 ± 6,07	4,86 ± 4,06 ***	8,58 ± 5,93
Aldosterona _o (ng/dl.)	22,9 ± 14,0	12,5 ± 7,5 ***	24,3 ± 15,1
uPGE ₂ (µg/24 h.)	2,69 ± 1,17	0,52 ± 0,56 ***	2,54 ± 0,98

P = p < 0,05 versus valores basales y 3 días después de suspender indometacina.

* p < 0,025 versus valores basales y 3 días después de suspender indometacina.

** p < 0,01 versus valores basales y 3 días después de suspender indometacina.

*** p < 0,005 versus valores basales y 3 días después de suspender indometacina.

r = reposo. o = ortostatismo (explicaciones adicionales en el texto).

Los valores se expresan como media aritmética ± 1 desviación estándar.

rulonefritis, y en este sentido sugerimos que la hiperprostaglandinuria del síndrome nefrótico podría tener un colateral efecto proteinúrico. Por otra parte, se sabe que la renina (angiotensina II) tiene efectos vasculotóxicos. En ratas infundidas con renina o angiotensina II se produce un aumento de la permeabilidad del capilar glomerular y proteinuria, concomitantes con una reducción del FSR y del FG y aumento de la FF («proteinuria por hiperfiltración») ^{57,60,61}. En el hombre se han descrito casos de síndrome nefrótico secundarias a hipertensión vasculorrenal con renina alta, que remitieron cuando se corrigió la hipertensión y la hiperreninemia ⁶². Estos datos sugieren que los niveles altos de ARP y angiotensina II en el síndrome nefrótico podrían también contribuir en parte, a través de su efecto vasculotóxico, al grado de proteinuria. En este sentido convendría resaltar que el hiperreninismo de nuestros pacientes nefróticos acontece a pesar de una situación de capital sódico corporal aumentado, como sugiere la presencia de edemas en muchos de los enfermos, lo que podría potenciar al efecto vasculotóxico de la angiotensina II. Nuestros enfermos nefróticos tenían en reposo y ortostatismo una renina elevada con respecto a los no nefróticos y a los controles en situación comparable. Aunque la renina en reposo de los nefróticos no era superior a la renina en ortostatismo de los pacientes no nefróticos y controles, el efecto proteinúrico de la renina que sugerimos podría explicarse, o bien porque tuviese lugar intermitentemente y sólo en situación de ortostatismo, o bien porque la renina en reposo de estos pacientes, a pesar de «no ser superior» a la renina en ortostatismo de los controles, fuese absolutamente «inadecuada», teniendo en cuenta el capital sódico corporal aumentado y pudiese por ello ser vasculotóxica.

Nuestros datos indican que la indometacina debe ser utilizada con precaución en el síndrome nefrótico, ya que en los pacientes con niveles altos de uPGE₂ la administración de esta droga puede provocar un descenso del FG. Aunque estudios adicionales son necesarios para dilucidar el mecanismo por el cual la indometacina ejerce su acción antiproteinúrica, nuestros resultados sugieren que dicha acción parece depender de la inhibición de uPGE₂ y de ARP más que de la reducción del FG.

BIBLIOGRAFIA

1. MICHIELSEN, P., y LAMBERT, P. P.: «Effects du traitement par les corticostéroïdes et l'indométhacine sur la protéinurie». *Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris*, 118: 217, 1967.
2. MICHIELSEN, P.; VERBERCKMOES, R.; DESMET, V., y HEMERIJCKX, W.: «Evolution histologique des glomérulonéphrites prolifératives diffuses traitées par l'indométhacine». *J. Urol. Nephrol.*, 75: 315-318, 1969.
3. MICHIELSEN, P.; VERBERCKMOES, R., y HEMERIJCKX, W.: «Treatment of chronic glomerulonephritis with indomethacin». *Proc. IVth Cong. Nephrol.* Stockholm, Basel, Karger, 1970, pp. 92-101.
4. MICHIELSEN, P., VAN DAMME, B.; DOTREMONT, G.; VERBERCKMOES, R.; OEI, L. S., y VERMIJLEN, J.: «Indomethacin treatment of membranoproliferative and lobular glomerulonephritis». *Proc. Int. Symposium Glomerulonephritis*, Melbourne edited by Kinkaid-Smith, P.; Mathew, T. H.; Lovel-Becker, E.; New York, Wiley, 1973, pp. 611-631.
5. MICHIELSEN, P.; VAN RENTERGHEM, Y.; VERBERCKMOES, R., y

- VERMIJLEN, J.: «Does anti-inflammatory drug treatment modify the natural history of proliferative glomerulonephritis?». *Abst Proc. 6th. Int. Cong. Nephrology*, Florence, Basel, Karger, 1975, p. 93.
6. CONTE, J.; SUC, J. M., y MIGNON-CONTE, M.: «Effect anti-proteinurique de l'indométhacine dans les glomerulopathies». *J. Urol. Nephrol.*, 73: 850, 1967.
7. CONTE, J.; MIGNON-CONTE, M.; MOREAU, G., y SUC, J. M.: «Les anti-inflammatoires on-ils une efficacité réelle dans le traitement des néphropathies glomérulaires?». *Actual. Nephrol. Hôp. Necker*. Paris, Flammarion, 1970, pp. 313-371.
8. CONTE, J.; MIGNON-CONTE, M., y FOURNIE, G. J.: «La néphropathie lupique: Traitement par l'association indométhacine-hydroxychloroquine et comparaison avec les corticoïdes». *Nouv. Presse. Med.*, 4: 91, 1975.
9. RENNER, E., y HELD, E.: «Indomethacin in der Behandlung der proteinurie bie Glomerulonephritis». *Arzneim Forsch.*, 21: 1849, 1971.
10. PIERRON, H.; MANASSERO, J.; VAILLAUD, J. G.; PAGLIA, R., y ORSINI, A.: «L'indométhacine dans les néphropathies de l'enfant». *Pédiatrie*, 26: 167, 1971.
11. LAGRUE, G.; BARIETY, J.; DRUET, P., y MILLIEZ, P.: «Le traitement des glomérulopathies primitives par une substance anti-inflammatoire, l'indométhacine». *Ann. Med. Interne (Paris)*, 122: 77, 1971.
12. LAGRUE, G.; SOBEL, A.; BARIETY, J.; HIRBEC, G., y DRUET, P.: «Les glomérulonéphrites pariétoprolifératives hypocomplémentaires». *Nouv. Presse. Med.*, 2: 2253, 1973.
13. CLARKSON, A. R.; MAC DONALD, M. K.; CASH, J. D., y ROBSON, J. S.: «Modification by drugs of urinary fibrin-fibrinogen degradation products in glomerulophritis». *Br. Med. J.*, 3: 255, 1972.
14. O'BRIEN, J. R.: «Effects of anti-inflammatory agents on platelets». *Lancet*, 1: 894-895, 1968.
15. PHELPS, P., y McCARTY, D. J.: «Suppressive effects of indomethacin on crystal-induced inflammation in canine joints and on neutrophilic mobility in vitro». *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 158: 546-553, 1967.
16. BROVILHET, H.; KAHAN, A.; JONANNEAU, M., y DELBARRE, F.: «Experimentelle Untersuchung zur antiphlogistischen und analgetischen wirksamkeit von Indometacin». *Arzneimittel-Forsch.*, 21: 1827, 1971.
17. SESSA, A.; ALLARRIA, P. M.; CONTE, F.; CIOFFI, A., y D'AMICO, G.: «Ultrastructural changes of the glomeruli of the rat induced by indomethacin». *Nephron.*, 10: 238-245, 1973.
18. VANRENTERGHEM, J.; ROELS, L.; VERBERCKMOES, R., y MICHIELSEN, P.: «Traitement des glomérulonéphrites chroniques par l'indométhacine et le cyclophosphamide à dose faible». *J. Urol. Nephrol.*, 81: 281-289, 1975.
19. WIJDEVELD, P. G.: «Some clinical and therapeutics aspects of the nephrotic syndrome in the adult (with special emphasis on the effects of indomethacin and related substances)». *Folia Med. Neerl.*, 14: 4, 1971.
20. ARISZ, L.; DONKER, A. J. M.; BRENTJENS, J. R. H., y VAN DER HEM, G. K.: «The effects of indomethacin on proteinuria and kidney function in the nephrotic syndrome». *Acta Med. Scand.*, 199: 121-125, 1976.
21. DONKER, A. J. M., ARISZ, L.; BRENTJENS, J. R. H.; VAN DER HEM, G. K., y HOLLEMANS, H. J. G.: «The effect of indomethacin on kidney function and plasma renin activity in man». *Nephron.*, 17: 288-296, 1976.
22. VANE, J. R.: «Inhibition of Prostaglandins synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs». *Nature*, 231: 232, 1971.
23. FERREIRA, S. H., y VANE, J. R.: «New aspects of the mode of action of non-steroids anti-inflammatory drugs». *Annu. Rev. Pharmacol.*, 14: 57, 1974.
24. ITSKOVITZ, H. D.; TERRAGNO, N. A., y McGIFF, J. G.: «Effect of a renal prostaglandin on distribution of blood flow in the isolated canine kidney». *Circ. Res.*, 34: 770, 1974.
25. ITSKOVITZ, H. D., y McGIFF, J. G.: «Hormonal regulation of the renal circulation». *Circ. Res. (Suppl)*, 34: 65, 1974.
26. ZINS, G. R.: «Renal prostaglandins». *Am. J. Med.*, 58: 14, 1975.
27. GERBER, S. G.; NIES, A. S., y FRIESINGER, G. C.: «The effects of PGI₂ on canine renal function and hemodynamics». *Prostaglandins*, 16: 519-528, 1978.
28. STRANDHOY, J. W.; OTT, C. E., y SCHNEIDER, E. G.: «Effects of prostaglandins E₁ and E₂ on renal sodium reabsorption and startling forces». *Am. J. Physiol.*, 226: 1015-1021, 1974.
29. MALIK, K. U., y McGIFF, J. C.: «Modulation by prostaglandins of adrenergic transmission in the isolated perfused rabbit and rat kidney». *Circ. Res.*, 36: 599-609, 1975.
30. FINE, L. G., y TRIZNA, W.: «Influence of prostaglandins on sodium transport of isolated medullary nephron segments». *Am. J. Physiol.*, 232: 388-390, 1977.
31. TIGGELER, R. G. W. L.; KOENE, R. A. P., y WIJDEVELD, P. G. A. B.: «Inhibition of furosemide-induced natriuresis by indomethacin in patients with the nephrotic syndrome». *Clin. Sci. Mol. Med.*, 52: 149-151, 1977.
32. PATAK, R. V.; FADEM, S. Z.; ROSENBLATT, S. G.; LIFSCHITZ, M. D., y STEIN, J. H.: «Diuretic induced changes in renal blood flow and prostaglandin E excretion in the dog». *Am. J. Physiol.*, 236: 444-500, 1979.

33. BLUM, M.; BANMINGUER, S.; ALGUETI, A.; KIRCH, E.; AYALON, D., y AVIRAM, A.: «Urinary prostaglandin-E₂ in chronic renal disease». *Clin. Nephrol.*, 15: 87-89, 1981.
34. HABER, E.; KOERNER, T.; PAGE, L. B.; KLIMAN, B., y PURNODE, A.: «Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurement of plasma renin activity in normal human subjects». *J. Clin. Endocr. Metab.*, 29: 1349-1354, 1969.
35. EPSTEIN, M.; LEVINSON, R.; SANCHO, J. HABER, E.; RE, R.: «Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis». *Circulation Res.*, 41: 818-829, 1977.
36. SANCHO, J., y HABER, E.: «A direct microassay for aldosterone in plasma extracts». *J. Clin. Endocr. Metab.*, 47: 391-396, 1978.
37. RUILOPE, L.; GARCIA ROBLES, R.; BERNIS, C.; ALCAZAR, J. M.; TRESGUERRES, J. F.; GUTIERREZ MILLET, V.; BARRIENTOS, A.; SANCHO, J., y RODICIO, J. L.: «The role of urinary PGE₂ and renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of essential hypertension». *Clinical and Experimental Hypertension*, A4 (6), 989, 1982.
38. GENEST, J.; DE CHAMPLAIN, J.; VEYRAT, R.; BOURAT, R.; BOUCHER, R.; TREMBALY, G. Y.; STRONG, C. G.; KOIWI, E., y MARCAURELE, J.: «Role of the renin-angiotensin system in various physiological and pathological states». *Hypertension*, 13: 97, 1965.
39. MEDINA, A.; DAVIES, D. L.; BROWN, J. J.; FRASER, R.; LEVER, A. F.; MALLICK, N. P.; MORTON, J. J.; ROBERTSON, J. I. S., y TREE, M.: «A study of the renin-angiotensin system in the nephrotic syndrome». *Nephron.*, 12: 233, 1974.
40. DORHOUT MEES, E. J.; ROOS, J. C.; BOER, P.; YOE, O. H., y SIMATUPANG, J. A.: «Observations on edema formation in the nephrotic syndrome in adults with minimal lesions». *Am. J. Med.*, 67: 378-384, 1979.
41. CHANG, L. C. T., SPLAWINSKY, J. A.; OATES, J. A., y NIES, A. S.: «Enhanced renal prostaglandin production in the dog. II. Effects on intrarenal hemodynamics». *Circulation Res.*, 36: 204-207, 1975.
42. MCGIFF, J. C.; CROWSHAW, K., y ITSKOVITZ, H. D.: «Prostaglandin and renal function». *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 33: 39-47, 1974.
43. MCGIFF, J. C.; CROWSHAW, K.; TERRAGNO, N. A., y LONIGRO, A. J.: «Renal prostaglandin: possible regulators of the renal action of pressor hormones». *Nature, London*, 227: 1255-1257, 1970.
44. VATNER, S. F.: «Effects of hemorrhage on regional blood flow distribution in dogs and primates». *J. Clin. Invest.*, 54: 225-235, 1974.
45. ZINS, S. R.: «Renal prostaglandins». *Am. J. Med.*, 58: 14-21, 1975.
46. BAUMELAU, A.; AGRAFIOTIS, A., y JACOBS, C.: «Insuffisance rénale aiguë au cours des traitements par l'indométhacine». *Nouv. Presse Med.*, 9: 3611-3614, 1980.
47. RIVERO PUERTA, A.; DIAZ DE OTAZU, R.; ASIN, J. L.; UNZUE, J. J.; CARASUSAN, M. G., y SORBET, M. J.: «Necrosis tubular durante la terapéutica con indometacina en un caso de glomerulonefritis extramembranosa». *Rev. Clin. Esp.*, 145: 61, 1977.
48. SHEHADEH, I. H.; DEMERS, L. M.; ABT, A. B., y SCHOOLWERTH, A. C.: «Indomethacin and the nephrotic syndrome». *JAMA*, 241: 1264-1266, 1979.
49. DOTREMONT, G.; VERMYLEN, J.; DONATI, M. B.; VAN DAMME, B., y MICHELSEN, P.: «Urinary excretion of fibrinogen-fibrin-related antigen in glomerulonephritis: effects of indomethacin». In *glomerulonephritis. Morphology, natural history and treatment*. Smith P. K.; Mathew T. H.; Becker, E. L., ed. New York, John Wiley and Sons, 1973: 829-849.
50. FROLICH, J. C.; WILSON, J. W., y SWEETMAN, B. J.: «Urinary prostaglandins, identification and origin». *J. Clin. Invest.*, 55: 763-770, 1975.
51. ANDERSON, R. J.; BERL, K. M.; McDONALD, K. M., y SCHRIER, R. W.: «Prostaglandins: effects on blood pressure, renal blood flow, sodium and water excretion». *Kidney Int.*, 10: 205, 1976.
52. WALSH, J. J., y VENUTO, R. C.: «Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: possible mechanism». *Ann. Intern. Med.*, 91: 47-49, 1979.
53. ZIPSER, R. D.; HOEFS, J. C.; SPECKART, P. F.; ZIA, P., y HORTON, R.: «Prostaglandins: modulators of renal function and pressor resistences in chronic liver disease». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 895, 1979.
54. KAUKER, M. L.: «Prostaglandin E₂ effects from the luminal side on renal tubular Na²² efflux: Tracer microinjection studies». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 154: 274-277, 1977.
55. STOKES, J. B.; KORKO, J. P.: «Inhibition of sodium transport by prostaglandin E₂ across the isolated, perfused rabbit collecting tubule». *J. Clin. Invest.*, 59: 1099-1104, 1977.
56. BOYER, J. D., y REYNOLDS, T. B.: «Prostaglandin insufficiency: role in the hepatorenal syndrome». *Gastroenterology*, 71: 899, 1976.
57. HULME, B., y PESSINA, A. C.: «Influence of renin and angiotensin II on macromolecular glomerular permeability». In *Giovanetti, Proc. 6th Int. Congr. Nephrol.*, pp. 381-386 (Karger-Basel, 1975).
58. MOUNTOKALAKIS, T. H., y KARAMBASIS, T. H.: «Aspirin and renal function». *Lancet*, 2: 88, 1977.
59. SPECKART, P.; ZIA, P., y ZIPSER, R.: «The effect of sodium restriction and prostaglandin inhibition on the renin-angiotensin system in man». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 832-837, 1977.
60. DEODHARS, S. D.; CUPPAGE, F. F., y GABLEMAN, E.: «Studies on the mechanism of experimental proteinuria induced by renin». *J. Exp. Med.*, 120: 677-690, 1964.
61. PESSINA, A. C., y PEART, W. S.: «Renin induced proteinuria and the effects of adrenalectomy. I. Haemodynamics changes in relation to function». *Proc. Roy. Soc., B.*, 180: 43-60, 1972.
62. MONTOLIU, J.; BOTEY, A.; DARNELL, A., y REVERT, L.: «Renin-induced massive proteinuria in man». *Clin. Nephrol.*, 11: 267-271, 1979.
63. MELTZER, J. I.; KEIM, H. J.; LARAGH, J. H.; SEALEY, J. E.; KUNG-MING, J., y CHIEN, S.: «Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicated by reninsodium profiling». *Ann. Intern. Med.*, 91: 688-696, 1979.