

Nefrotoxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos

A. M. Castelao, S. Gil-Vernet, R. Poveda, E. Andrés, J. M. Griñó y J. Alsina

Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge Príncipe d'Espanya.
Hospitalet de Llobregat. Barcelona

RESUMEN

Los síndromes renales relacionados con la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se describen con frecuencia creciente en la literatura.

En un período de cinco años hemos estudiado a 10 pacientes que presentaron nefrotoxicidad por AINE, seis varones y cuatro hembras, con edad media de 58,5 años. Todos tenían una patología previa severa, destacando lupus eritematoso y panarteritis nudosa en dos casos e insuficiencia renal (IR) previa en tres.

Los AINE responsables fueron indometacina —sola o asociada a naproxeno o aspirina—, diclofenac y naproxeno, y la indicación terapéutica se estableció por artralgias y/o artritis, fiebre, pericarditis o podagra. En todos ellos se constató IR de grado variable, en cinco proteinuria —uno de ellos con síndrome nefrótico— y en tres hepatotoxicidad. Dos pacientes requirieron diálisis y uno hubo de iniciar hemodiálisis periódica. Nueve recuperaron buena función renal o los niveles previos, según el caso.

Analizamos los síndromes renales asociados a la nefrotoxicidad por AINE y sus posibles mecanismos patogénicos.

En conclusión, creemos que aunque la nefrotoxicidad por AINE no es excesivamente frecuente en nuestro medio —dentro de su uso generalizado—, y no obstante la escasa repercusión habitual sobre la función renal, es aconsejable la adecuada monitorización de la función renal, especialmente en los pacientes con reconocidos factores de riesgo de nefrotoxicidad.

Palabras clave: **Antiinflamatorios no esteroideos. Prostaglandinas. Nefrotoxicidad. Factores de riesgo.**

NEPHROTOXICITY DUE TO NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

SUMMARY

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) have become an integral part of the therapy of rheumatologic disorders. But these agents have been known to produce a wide array of untoward renal effects.

We have studied 10 patients with nephrotoxicity due to NSAID in a period of five years. Six were male and four female, aged $58,5 \pm 20$. In all cases there were severe associated illnesses especially systemic erythematosus lupus and polyarteritis nodosa in two patients, and there was preexisting renal failure (RF) in three patients.

Correspondencia: Dr. A. Martínez Castelao.
Rocafort, 118, 3.º 2.º
08015-Barcelona

Recibido: 6-V-85.
En forma definitiva: 4-IX-85
Aceptado: 17-IX-85.

Therapy with NSAID was administered because of fever, arthralgias and/or arthritis, pericarditis and gout. The NSAID responsible for nephrotoxicity was indomethacin alone or associated with naproxen or aspirin, diclofenac and naproxen.

We detected RF in all the cases, proteinuria in five —being of nephrotic range in a patient with amyloidosis—. In three patients we found liver disease.

All the patients but one recovered renal function. The last patient underwent chronic hemodialysis.

We revised the untoward renal effects due to NSAID nephrotoxicity and the possible pathogenic mechanisms of nephrotoxicity.

Finally we conclude that, although NSAID nephrotoxicity is not frequent and renal failure is usually moderate, this therapy must be carefully given, monitoring renal function in high risk patients.

Key words: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Prostaglandins. Nephrotoxicity.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se han convertido en una parte fundamental de la terapéutica de las enfermedades reumatológicas¹. El número de preparados actualmente disponibles en el mercado se ha triplicado en los últimos años², introduciéndose progresivamente agentes más potentes y con mayor tiempo de acción³ (tabla I).

Los AINE constituyen el grupo farmacológico más prescrito en la práctica médica diaria, aun excluyendo la aspirina, que por sí sola constituye la droga más utilizada⁴. Datos facilitados por la American Arthritis Foundation indican que 6,5 millones de americanos padecen artritis reumatoide y otros 30 millones enfermedades reumáticas crónicas, siendo

uno de cada siete susceptible de tratamiento con AINE⁵.

Son drogas de probada eficacia en la terapia reumatológica, cuyos efectos secundarios son diversos, habiéndose descrito afectación gastrointestinal, neurológica, óptica, oftálmica y cutánea⁶.

La afectación renal se cita con frecuencia creciente en la literatura, produciéndose fracaso renal agudo (FRA), insuficiencia renal crónica (IRC), nefritis intersticial (NTI), síndrome nefrótico (SN), trastornos en el metabolismo del agua, trastornos del equilibrio electrolítico y vasculitis sistémica⁶⁻⁸.

Constituye el objetivo del presente trabajo exponer nuestra experiencia, revisar los síndromes nefrológicos asociados al tratamiento con AINE, analizar los mecanismos patogénicos, manifestaciones clínicas y posibles factores de riesgo, evaluando el pronóstico de la nefrotoxicidad. Finalmente, dado que los efectos de los AINE son potencialmente reversibles, pueden considerarse unos consejos profilácticos durante su aplicación terapéutica.

Tabla I. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Grupo	Fármaco
SALICILATOS	Aspirina Salicilato Na Salicilato colina Trisilicato Mg colina Salsalato Diflunisal
AC. PROPIONICO	Ibuprofén Naproxén Fenoprofén Ca
AC. INDOLACETICO	Indometacina Sulindac Tolmetín Zomepirac
AC. ANTRANILICO	Meclofenamato Na Ac. mefenámico
PIRAZOLONAS	Fenilbutazona Oxifenbutazona
OXICAM	Piroxicam

Material y métodos

Entre enero de 1980 y diciembre de 1984 se constataron en nuestro Servicio de Nefrología 176 episodios de nefrotoxicidad, secundaria a antibióticos en 74 casos, contrastes yodados en 40, diuréticos en 41 y sustancias varias en 11. Además, 10 pacientes presentaron una insuficiencia renal en el curso del tratamiento con AINE, lo que representa el 5,7% de los episodios de nefrotoxicidad de nuestra casuística en el período citado.

La indicación terapéutica se estableció en cuatro casos por fiebre, en cuatro por artritis y/o artralgiás —lupus, vasculitis y espondilartitis anquilopoyéti-

ca—, en uno por pericarditis y en uno por una crisis de podagra.

A todos los enfermos se les practicó estudio seriado que incluía hemograma completo, smac —Technicon Smac System—, función renal, proteinuria de veinticuatro horas, sedimento urinario y urocultivo, según técnicas habituales.

En dos pacientes se practicó una biopsia renal, en el primero por IR severa y sospecha de vasculitis y en el segundo por nefrotoxicidad en el contexto de un lupus eritematoso disseminado (LES). En un tercer paciente con espondilartrosis anquilopoyética, SN e IR severa, una biopsia rectal demostró la existencia de tejido amiloide.

El examen histológico se efectuó mediante estudio por las técnicas habituales de microscopía óptica —hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff, tricrómico de Masson, modificaciones de Jones de la tinción plata metenamina—, tinción de tioflavina en el caso de búsqueda de tejido amiloide y microscopía de inmunofluorescencia.

Resultados

De los 10 enfermos, seis son varones y cuatro hembras, con edades comprendidas entre treinta y ochenta y un años (\bar{x} 58,5 \pm 20,8).

La patología previa de los pacientes consistía en hemopatía en tres casos (mieloma, Hodgkin, micosis fungoide), lupus eritematoso sistémico (LES) en uno, panarteritis nudosa (PAN) en uno, espondilartrosis anquilopoyética en uno, cardiosclerosis con bloqueo auriculoventricular en uno, hepatopatía crónica sin ascitis en uno, tuberculosis pulmonar en uno y fiebre de origen desconocido en uno. Además, tres enfermos padecían insuficiencia renal (IR) previa, dos hipertensión arterial (HTA) y dos recibían tratamiento simultáneo con diuréticos. En ningún caso existían signos previos evidentes de deshidratación.

El AINE administrado fue indometacina —sola o asociada a naproxeno o aspirina—, diclofenac y naproxeno. Las dosis prescritas y la duración del tratamiento se reflejan en la tabla II.

El diclofenac y el naproxeno fueron responsables del deterioro de la función renal en un varón de treinta y un años diagnosticado de LES y en una mujer

con panarteritis nudosa (PAN), respectivamente. La IR fue ligera (creatinina 180 micromol/l.) en un paciente, moderada (creatinina entre 180 y 440 μ mol/l) en cinco y severa (creatinina \geq 440 μ mol/l) en cuatro. En la tabla III se muestran las cifras medias de urea y creatinina plasmática alcanzadas, así como los casos de hipercaliemia, hiperuricemia e hiperfosfatemia. En tres casos hubo elevación simultánea de transaminasas y en dos de fosfatasa alcalina.

Se constató proteinuria en cinco pacientes (0,3-0,92 g/día), siendo de rango nefrótico (5,35 g/día) en el paciente con espondilartrosis, cuya función renal previa al tratamiento con AINE era normal. En dos pacientes era conocida una proteinuria previa, que se acentuó con el tratamiento.

El estudio histológico mostró la existencia de signos de regeneración tubular y lesiones glomerulares mínimas en el paciente con LES (biopsia practicada al trigésimo día de evolución), necrosis tubular aguda (NTA) y necrosis de asas capilares (PAN) en la segunda paciente (fig. 1). En el tercer caso —espondilartrosis—, la biopsia rectal mostró la existencia de tejido amiloide, por lo que no se procedió a practicar biopsia renal.

En cuatro pacientes —uno de ellos con IR previa—, el síndrome cursó con oliguria (duración, \bar{x} 2,6 \pm 0,6 días), y en dos la excreción fraccional de sodio (EF-Na) en el momento álgido de la evolución fue inferior al 1%. Dos pacientes requirieron diálisis por IR severa.

La evolución fue favorable en nueve enfermos —con normalización de la función renal o recuperación a niveles previos en siete, persistiendo IR ligera en dos—, y el paciente con amiloidosis presentó IR terminal, por lo que hubo de entrar en programa de hemodiálisis periódica.

Tabla III. Nefrotoxicidad AINE. Datos bioquímicos

Urea Pl. n \leq 8,3 mmol/l.	Creatinina Pl. n \leq 124 μ mol/l.	Hiper K	Hiper- uricemia	Hiper P
25,1 \pm 10	437,1 \pm 289,4	5 p	6 p	6 p

p = pacientes. K = potasio. P = fósforo.

Tabla II. Nefrotoxicidad AINE

AINE	N.º pac.	Dosis	Duración tratamiento (días)
Indometacina	3	75-150 mg/d.	3-22 (\bar{x} : 10,6 \pm 8,1)
Ind.-aspirina	1	I 125 mg/d. A 3 g/d.	22
Ind.-naproxeno	1	I 100 mg/d. N 750 mg/d.	22
Naproxeno	2	500 mg/d.	3-4 (\bar{x} : 3,5)
Diclofenac	3	100 - 150 mg/d.	3-60 (\bar{x} : 26 \pm 24,5)

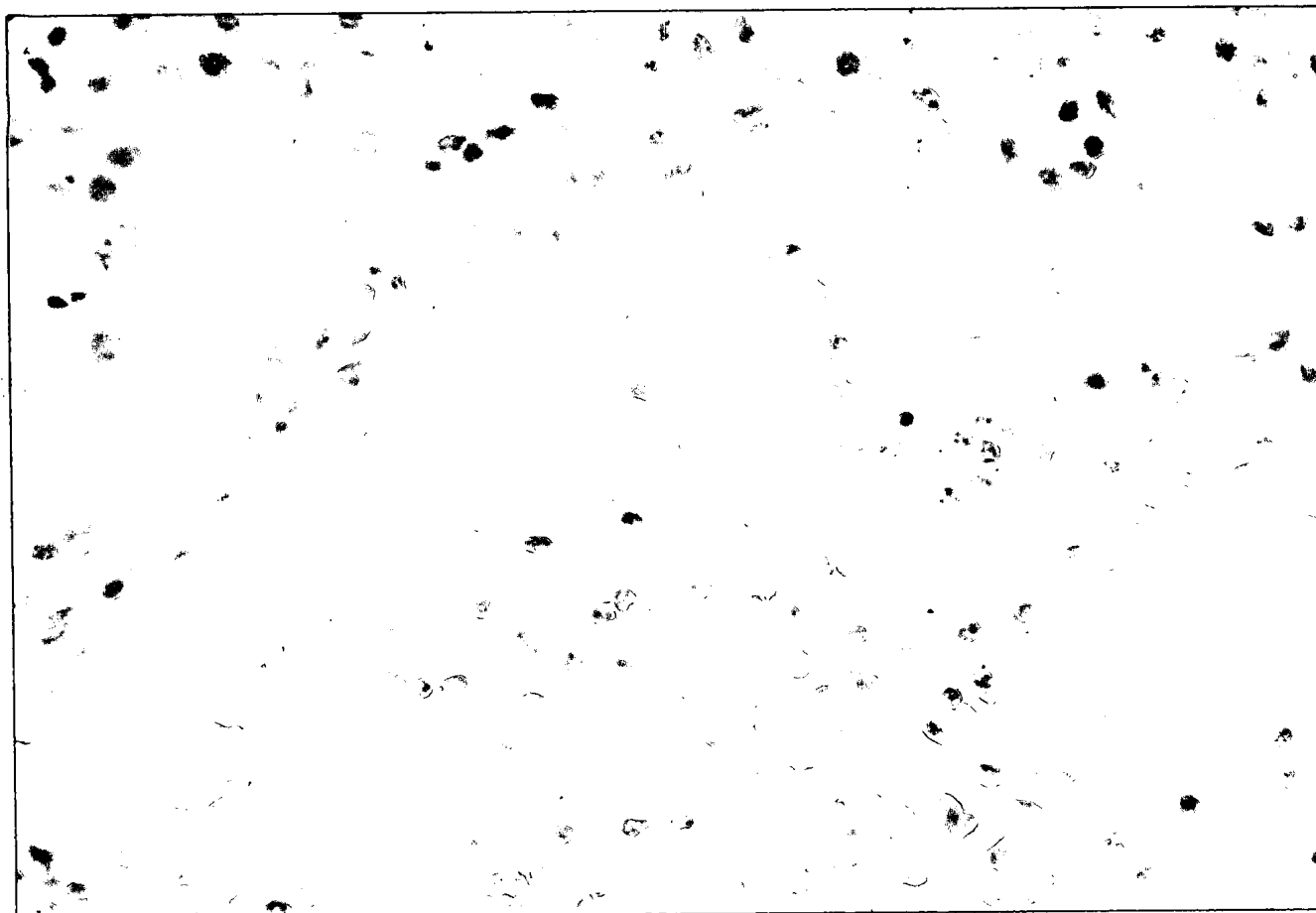


Fig. 1.—Hematoxilina-eosina, x 200. Necrosis tubular aguda y edema intersticial en una paciente con panarteritis nudosa.

Discusión

Los AINE son agentes terapéuticos de uso en patología muy diversa, desde el síndrome de Bartter hasta el ductus arterioso o la dismenorrea⁹, pero sobre todo en las situaciones agudas o crónicas caracterizadas por dolor, inflamación o artritis^{2, 10}. De ahí el amplio uso en la prescripción farmacológica actual, como evidencia el ranking entre las doscientas drogas más prescritas ya en 1981¹¹.

Muchos de los efectos indeseables de los AINE dependen en primer lugar de su capacidad de inhibir la ciclooxigenasa, enzima clave en la síntesis de prostaglandinas (PG)^{6, 7}.

Las PG son componentes ácidos grasos no saturados, derivados de la sustitución en el C-20 de los ácidos grasos esenciales¹². Su precursor más importante es el ácido araquidónico¹⁶. Las PG se sintetizan inmediatamente después de la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana basal celular, ejerciendo inicialmente su acción en el lugar de síntesis¹⁷. En la figura 2 se esquematizan las vías de síntesis de PG.

A pesar de los numerosos trabajos de la literatura acerca de los efectos de las PG sobre la función renal, los mecanismos específicos de acción aún no han sido suficientemente aclarados. De manera generalizada se acepta, no obstante, la participación de las PG en el mantenimiento de algunas funciones re-

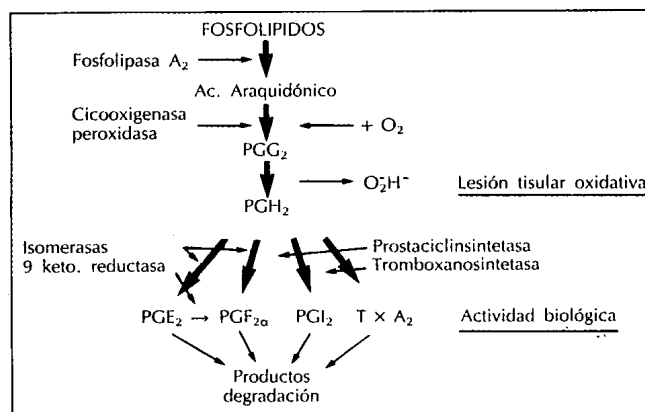


Fig. 2.—Vías de síntesis de las prostaglandinas.

Tabla IV. Efectos biológicos renales de las prostaglandinas (PG) y tromboxano ($T \times A_2$)

Agente	Estructura «diana»	Acción	Efecto directo
PGE ₂ , PGI ₂	Arteriolas intrarrenales	Vasodilatación	Aumento perfusión renal
PGI ₂	Glomérulos	Vasodilatación	Aumento filtración
PGE ₂ , PGI ₂	Arteriolas eferentes	Vasodilatación	Aumento perfusión postglomerular Aumento excreción de sodio
PGE ₂ , PGI ₂ , PGF _{2α}	Túbulos distales	Disminución transporte	Aumento excreción de sodio, disminución hipertonicidad medular máxima
PGE ₂ , PGI ₂ , PGF _{2α}	Túbulos distales	Inhibición síntesis AMPc	Interferencia acción ADH
PGE ₂ , PGI ₂	Aparato yuxtaglomerular	Estimulación AMPc	Aumento liberación renina
T × A ₂	Arteriolas intrarrenales	Vasoconstricción	Disminución perfusión renal

(Tomado de Garella y Matarese.)

nales: excreción de sodio, potasio y agua, mantenimiento de la hemodinámica intrarrenal frente a los mecanismos desestabilizadores en la isquemia renal⁷. Algunos de los efectos secundarios de los AINE se manifiestan precisamente cuando éstos se utilizan en el contexto de una perfusión renal disminuida.

En la tabla IV se muestran los órganos diana, mecanismo de acción y efectos biológicos de las PG renales y del tromboxano.

En presencia de alteraciones que produzcan una disminución en la perfusión renal, la inhibición en la síntesis y secreción de PG puede favorecer la vasoconstricción renal, con la correspondiente disminución en el flujo plasmático renal y retención de sodio y agua.

El AINE actúa inactivando la enzima ciclooxigenasa. Se produce así una disminución de la síntesis de PG biológicamente activas y de la generación de radicales superóxido e hidróxido libres. La mayor parte de la efectividad de los AINE reside precisamente en la inhibición de estos componentes con fuerte actividad oxidante^{2, 18}.

Los inhibidores de la ciclooxigenasa han sido empleados clínicamente para suprimir la síntesis de PG, eliminando así sus acciones. Ahí reside, probablemente, el mecanismo patogénico inicial de la nefrotoxicidad de los AINE.

El riñón es, pues, un órgano diana, pudiendo agruparse los efectos indeseables de los AINE sobre él en ocho apartados:

1. Fracaso renal agudo (FRA)

En el animal experimental sometido a hipotensión por hemorragia¹⁹, depleción de sodio, anestesia²⁰, en la cirrosis biliar²¹ o en la insuficiencia cardíaca²² no existe una respuesta de autorregulación del filtrado glomerular después de la administración de inhibidores de la PG.

En el hombre se ha demostrado un descenso del aclaramiento de creatinina, tras la administración de

aspirina a pacientes sometidos a dieta hiposódica durante dos semanas²³.

El tratamiento con indometacina en enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva²⁴ o cirrosis hepática con ascitis²⁵ ha ocasionado una insuficiencia renal aguda. Igualmente se ha demostrado deterioro agudo de la función renal en pacientes bajo tratamiento combinado con AINE y diurético —hidroclorotiacida, trianterene^{26, 27}—.

El intento de frenar la proteinuria del síndrome nefrótico mediante indometacina puede disminuir el flujo plasmático renal y, consiguientemente, el filtrado glomerular²⁸.

Cualquier situación clínica que implique la probabilidad de producir niveles elevados de angiotensina II —sepsis, infecciones severas, endotoxemia²⁹— constituye un factor de riesgo de FRA si se administran AINE.

La existencia de insuficiencia renal (IR) previa³⁰ o lupus eritematoso sistémico con o sin nefropatía conocida^{31, 32} constituyen factores de riesgo de FRA, lo que podría explicarse a través del déficit en la producción de prostaciclina³³.

En todos los casos citados el mecanismo de nefrotoxicidad podría ser el descrito en la figura 3.

Sin embargo, no todos los efectos indeseables de los AINE sobre el riñón están mediados por la inhibición de la síntesis de PG. La fenilbutazona puede ocasionar anuria a través de la inhibición de la uricosuria y la consiguiente hiperuricemia, con obstrucción ureteral bilateral³⁴, o mediando una reacción de hipersensibilidad³⁵.

2. Necrosis papilar-insuficiencia renal crónica (IRC)

La nefropatía por analgésicos se caracteriza por la presencia de afectación tubulointersticial³⁶, pudiendo producirse necrosis de la papila renal en pacientes tratados con fenacetina o aspirina^{37, 38}. El tratamiento prolongado con ibuprofén³⁹, fenilbutazo-

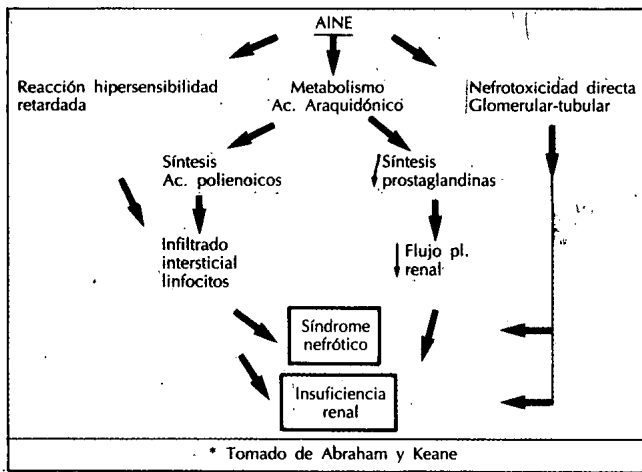


Fig. 3.—Posibles mecanismos patogénicos de nefrotoxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.

na⁴⁰, fenoprofén⁴¹, ácido mefenámico⁴² o la combinación de aspirina e indometacina⁴⁰, fenilbutazona e indometacina⁴⁰, aspirina y diclofenac⁴³ pueden originar un síndrome renal en muchas ocasiones irreversible.

3. Nefritis intersticial (NTI)-síndrome nefrótico (SN) (fig. 3)

Numerosos trabajos de la literatura documentan la existencia de SN e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con AINE, lo que resulta llamativo en el caso de la indometacina, teniendo en cuenta que ha sido empleada con fines terapéuticos como agente antiproteinúrico²⁸.

La producción de SN puede tener lugar en ausencia de IR previa. La histología demuestra en estos casos la presencia de un infiltrado intersticial difuso con predominio de linfocitos y degeneración vacuolar del epitelio tubular⁶. Pueden coexistir lesiones glomerulares mínimas, mostrando la microscopia electrónica fusión de los podocitos. Se ha descrito este síndrome en pacientes tratados con fenilbutazona⁴⁴, tolmetín⁴⁵, naproxén⁴⁶, fenoprofén⁴⁶ e indometacina⁴⁷, es decir, preferentemente con los derivados del ácido indolacético. Se ha postulado que los derivados del ácido eicosatetranoico, actuando como linfoquinas, producen una activación de los linfocitos T, perpetuando el proceso inflamatorio⁴⁸.

Por otra parte, los AINE pueden ocasionar NTI aguda con proteinuria no nefrótica en pacientes tratados con fenilbutazona⁴⁹, tolmetín⁵⁰, zomepirac⁵¹, naproxén⁵² y ácido mefenámico⁵³. Se ha referido nefrosis lipoidea sin afectación intersticial en un paciente tratado con sulindac⁵⁴.

4. Vasculitis generalizada

El desarrollo de vasculitis sistémica con lesiones

glomerulares ha sido descrito en pacientes tratados con piroxicam⁵⁵ y con ácido mefenámico⁵⁶, siendo el cuadro clínico reversible tras la supresión del agente causal.

5. Interferencia con la terapéutica hipotensora

Los AINE pueden interferir con la terapia diurética —tiacidas, furosemida, espirolactona, triamterene⁵⁷—, así como con los betabloqueantes^{7, 58}, dado que las PG pueden actuar sobre la regulación de la presión arterial. El sulindac, único AINE conocido con capacidad de inhibir exclusivamente la síntesis de PG extrarrenales^{59, 60}, puede potenciar —no inhibir— el efecto antihipertensivo de las tiacidas⁶¹. Por ello se ha postulado que podría ser el AINE con menor potencial nefrotóxico.

6. Interferencia con el metabolismo hídrico

Las PG contribuyen a regular el balance hídrico en el animal experimental y en el hombre, habiendo sido identificados tres posibles mecanismos de acción: antagonismo con la actividad hidroosmótica de la hormona antidiurética (ADH)^{62, 63}, inhibición del transporte activo de cloro en la porción ascendente del asa de Henle^{64, 65} y regulación del flujo medular renal^{66, 67}.

Cuando el AINE interfiere la síntesis de PG se alcanza una concentración urinaria máxima, limitándose la excreción de agua⁶⁸. Esta capacidad para potenciar el efecto de la ADH ha sido utilizada con fines terapéuticos en enfermos afectados de diabetes insípida parcial central⁶⁹ o nefrogénica⁷⁰.

Si la retención de agua es desproporcionada en relación con la retención de sodio puede producirse una hiponatremia. Se ha descrito hiponatremia severa en pacientes tratados con ibuprofén⁷¹. La adición de tiacidas en esta situación puede agravar la reducción en la excreción de agua libre⁶.

7. Retención de sodio

Los mecanismos de retención de sodio pueden ser variados. Las PG actúan como «hormonas natriuréticas»⁷², pudiendo ejercer un efecto directo sobre el transporte tubular de cloro y sodio⁷³.

El AINE puede ocasionar retención de sodio al unirse a los receptores para la aldosterona en la rata⁷¹. También es capaz de ejercer un efecto directo sobre la permeabilidad capilar, como se observa en pacientes tratados con salicilatos, en quienes se ha llegado a producir edema pulmonar y proteinuria^{75, 76}.

8. Retención de potasio

De los múltiples factores que regulan la homeostasis del potasio y su excreción renal, uno muy impor-

tante es la acción de la aldosterona, aumentando la reabsorción de Na y la secreción de K⁷⁷. La inhibición de la síntesis de PG reduce la secreción de aldosterona⁷⁸, disminuyendo la secreción tubular de K, al limitar la cantidad disponible de Na intercambiable⁷. Puede así llegarse a un estado de hipoaldosteronismo hiporreninémico⁷⁹.

El AINE es capaz de producir un balance positivo de K. Esta propiedad ha sido utilizada con finalidad terapéutica en el síndrome de Bartter, en el que se asocia hipocaliemia y aumento de la secreción de PG⁸⁰.

Otro factor que puede contribuir a la hipercaliemia es el defecto en la captación celular de K⁸¹.

Es conocida la situación de hipercaliemia desencadenada por los AINE en pacientes con función renal normal⁸² y también en aquellos con IR previa⁸³, describiéndose casos adicionales de hipercaliemia asociada al FRA^{32, 84, 85}.

Como queda reflejado en la tabla II, en nuestros pacientes los cuatro AINE responsables de la nefrototoxicidad son indometacina, aspirina, naproxeno y diclofenac.

Analizando los posibles factores de riesgo, comprobamos que la edad de nuestros pacientes es igual o superior a sesenta y cinco años en cinco de ellos (50%). En tres casos existían factores de riesgo reconocidos en la literatura —amiloidosis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis—, teniendo una función renal previa normal dos de ellos. Asimismo es interesante resaltar que en todos los casos en los que se produjo hepatotoxicidad existía nefropatía previa, sin que la explicación a este hecho pueda ser convincente.

En conclusión, creemos que: 1.º La incidencia de nefrototoxicidad en pacientes tratados con AINE es escasa, a pesar de su uso generalizado. No obstante, probablemente pasen desapercibidos episodios con escasa repercusión clínica sobre la función renal. 2.º Aunque la repercusión sobre dicha función renal, en general, es discreta y la recuperación al suspender el tratamiento suele ser la norma, es recomendable la monitorización seriada del funcionalismo renal en los pacientes con posibles factores de riesgo: edad avanzada, depleción de volumen, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, lupus eritematoso sistémico, amiloidosis.

Post scriptum

Con posterioridad a la redacción de este trabajo, Weissmann y cols. han comunicado su teoría alternativa sobre el mecanismo de acción de los AINE, basada en la inhibición de la alteración celular en los neutrófilos.

Los neutrófilos, en algunas enfermedades reumáti-

cas, se agregan y liberan mediadores de lesión de la membrana basal celular y del cartílago. Algunos AINE, como el piroxicam, serían capaces de interrumpir esa agregación de respuesta al estímulo de movilización del calcio dentro de los neutrófilos.

Bibliografía

- Dick WC y De Ceulaer K: Nonsteroidal antirheumatic drugs. In Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB eds. *Textbook of rheumatology* 768-784. WB Saunders, New York, 1981.
- Simon LS y Mills JA: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 302:1179, 1237, 1980.
- Feder BJ: The boom in arthritis drugs. *New York Times*. April 23, 1982: D1, D4.
- Drug utilization in the United States by categories, 1981. 3rd annual review. Washington DC National Center of Drugs and Biologics, December 1982: table V, P17.
- Arthritis Foundation annual report. New York, Arthritis Foundation, 1976.
- Clive DM y Stoff JS: Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 310 (9):563-572, 1984.
- Garella S y Matarese RA: Renal effects of Prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory agents. *Medicine* 63 (3):165-181, 1984.
- Abraham PA y Keane WF: Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Nephrol* 4:1-6, 1984.
- Budoff PW: Zomepirac sodium in the treatment of primary dysmenorrhea syndrome. *N Engl J Med* 307:714, 1982.
- Mills JA: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 290:781, 1974.
- The top-200 prescription drugs of 1981. *American Druggist* 185:20-25, 1982.
- Dunn MJ y Zambraski EJ: Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 18:609-622, 1980.
- Dunn MJ y Hood VL: Prostaglandins and the kidney. *Am J Physiol* 233:F169-F184, 1977.
- Levenson DJ, Simmons CE Jr y Brenner BM: Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney. *Am J Med* 72:354-374, 1982.
- Lote CJ: Renal prostaglandins and sodium excretion. *Quart J Exper Phys* 67:377-385, 1982.
- Morrison AR y Needleman A: Biochemistry and Pharmacology of renal prostaglandins. In: Brenner BM, Stein JH eds. *Hormonal function and the kidney* p. 68. Churchill Livingstone Inc. New York, 1979.
- Dusting GJ, Moncada S y Vane JR: Prostaglandins, their intermediates and precursors: cardiovascular actions and regulatory roles in normal and abnormal circulatory systems. *Prog Cardiovasc Dis* 21:405-430, 1979.
- McCord JM y Fridovich I: The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med* 89:122-127, 1978.
- Henrich WL, Anderson RL, Berns AS et al: The role of renal nerves and prostaglandins in control of renal hemodynamics and plasma renin activity during hypotensive hemorrhage in the dog. *J Clin Invest* 61:744-750, 1978.
- Oliver JA, Pinto J, Sciacca RR y Cannon PJ: Increased renal secretion of norepinephrine and prostaglandin E2 during sodium depletion in the dog. *J Clin Invest* 66:748-756, 1980.
- Kirschenbaum MA, White N, Stein JH y Refris TF: Redistribution of renal cortical blood flow during inhibition of prostaglandin synthesis. *Am J Physiol* 227:801-805, 1974.
- Zambraski EJ y Dunn MJ: Prostaglandins and renal function in chronic bile duct-ligated dogs. *Kidney Int* 19:218, 1981. Abstract.

23. Muther RS y Bennet WN: Effects of aspirin on glomerular filtration rate in normal humans. *Ann Intern Med* 92:386-387, 1980.
24. Walshe JJ y Venuto RC: Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: possible mechanisms. *Ann Intern Med* 91:47-49, 1979.
25. Boyer ID, Zia P y Reynolds TB: Effect of indomethacin and prostaglandin A₁ on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 72:215-222, 1979.
26. Favre L, Glassin P y Vallotton MB: Reversible acute renal failure from combined Triamterene and indomethacin: a study in healthy subjects. *Ann Intern Med* 96:317-320, 1982.
27. McCarthy JT, Torres VE, Romero JC, Wochos DN y Velosa JA: Acute intrinsic renal failure induced by indomethacin: role of prostaglandin synthetase inhibition. *Mayo Clin Proc* 57:289-296, 1982.
28. Arisz L, Donker AJM, Brentjens JRH y Van der Hemk: The effect of indomethacin on proteinuria and kidney function in the nephrotic syndrome. *Acta Med Scand* 199:121-125, 1976.
29. O'Meara ME y Eknoyan G: Acute renal failure associated with indomethacin administration. *South Med J* 73:587-589, 1980.
30. Brandstetter RD y Mar DD: Reversible oliguric renal failure associated with ibuprofen treatment. *Br Med J* 2:1194-1195, 1978.
31. Kimberly RP y Plotz PH: Aspirin-induced depression of renal function. *N Engl J Med* 296:418-424, 1977.
32. Kimberley RP, Bowden RD, Keiser HR y Plotz PH: Reduction of renal function by newer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 64:804-807, 1978.
33. Ciabattoni G, Cinotti GA, Pierucci A, Simonetti BM, Manzi M, Pugliese F, Barsoti P, Pecci G, Taggi F y Patrono C: Effects of sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease. *N Engl J Med* 310:279-283, 1984.
34. Weisman JJ y Bloom B: Anuria following phenylbutazone therapy. *N Engl J Med* 252:1086-87, 1955.
35. Lipsett MB y Goldman R: Phenylbutazone toxicity: report of a case of acute renal failure. *Ann Intern Med* 41:1075-79, 1954.
36. Kincaid-Smith P: Analgesic nephropathy. *Kidney Int* 13:1-112, 1978.
37. New Zealand Rheumatism Association Study: Aspirin and the kidney. *Br Med J* 1:593-596, 1974.
38. Macklon AF, Craft AW, Thompson M y Kerr DNS: Aspirin and analgesic nephropathy. *Br Med J* 1:597-600, 1974.
39. Shan GM, Muhalwas KK y Winer RL: Renal papillary necrosis due to ibuprofen. *Arthritis Rheum* 24:1208-10, 1981.
40. Lourie SH, Denman SJ y Schroeder ET: Association of renal papillary necrosis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 20:917-921, 1977.
41. Husserl FE, Lange RK y Kantrow CR Jr: Renal papillary necrosis and pyelonephritis accompanying fenoprofen therapy. *JAMA* 242:1896-98, 1979.
42. Robertson CE, Ford MJ, Van Someren V, Dlugolecka M y Prescott LF: Mefenamic acid nephropathy. *Lancet* 2:232-3, 1980.
43. Gokal R y Matthews DR: Renal papillary necrosis after aspirin and alclofenac. *Br Med J* 2:1517-8, 1977.
44. Greenstone M, Hartley B y Gabriel R: Acute nephrotic syndrome with reversible renal failure after phenylbutazone. *Br Med J* 282:950-1, 1981.
45. Chatterjee GP: Nephrotic syndrome induced by tolmetin. *JAMA* 246:1589, 1981.
46. Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB y Chinitz JL: Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 301:1271-3, 1979.
47. Gary NE, Dodelson R y Eisinger RP: Indomethacin-associated acute renal failure. *Am J Med* 69:135-6, 1980.
48. Torres VE: Present and future of nonsteroidal antiinflammatory drugs in nephrology. *Mayo Clin Proc* 57:389-93, 1982.
49. Russell GI, Bing RF, Walls J y Pettigrew NM: Interstitial nephritis in a case of phenylbutazone hypersensitivity. *Br Med J* 1:1322, 1978.
50. Katz SM, Capaldo R, Everts EA y DiGregorio JG: Tolmetin association with reversible renal failure and acute interstitial nephritis. *JAMA* 246:243-5, 1981.
51. McCarthy JT, Schwartz GL, Blair TJ, Pierides AM y Van den Berg CJ: Reversible non oliguric acute renal failure associated with zomepirac therapy. *Mayo Clin Proc* 57:351-4, 1982.
52. Cartwright KC, Trotter TL y Cohen ML: Naproxyn nephrotoxicity. *Ariz Med* 36:124-6, 1979.
53. Venning V, Dixon AC y Oliver DO: Mefenamic acid nephropathy. *Lancet* 2:745-6, 1980.
54. Lomvardias S, Pinn VM, Wadhwa ML, Koshy KM y Heller M: Nephrotic syndrome associated with sulindac. *N Engl J Med* 304:424, 1981.
55. Goebel KM y Mueller-Broadmann W: Reversible overt nephropathy with Henoch-Schonlein purpura due to piroxicam. *Br Med J* 284:311-312, 1982.
56. Malik S, Arthurton I y Griffiths ID: Mefenamic acid nephropathy. *Lancet* 2:746, 1980.
57. Attallah AA: Interaction of prostaglandins with diuretics. *Prostaglandins* 18:369-375, 1979.
58. López Ovejero J, Weber M, Drayer J, Sealey J y Laragh J: Effects of indomethacin alone and during diuretic and B-adrenoreceptor blockade therapy on blood pressure and the renin system in essential hypertension. *Clin Sci Mol Med* 55:203s-205s, 1978.
59. Bunning RD y Werner FB: Sulindac: A potential renal sparing nonsteroidal antiinflammatory drug. *JAMA* 248:2864-2867, 1982.
60. Ciabattoni G, Pugliese F, Cinotti GA y Patrono C: Renal effects of antiinflammatory drugs. *Europ J Rheum Inflamm* 3:210-224, 1980.
61. Steiness E y Waldorff S: Different interactions of indomethacin and sulindac with thiazides in hypertension. *Br Med* 285:1702, 1982.
62. Orloff J, Handler JS y Bergstrom S: Effect of prostaglandin (PGE₁) on the permeability response on the toad bladder to vasopressin, theophylline and adenosine 3,5 monophosphate. *Nature* 205:397-8, 1965.
63. Anderson RJ, Berl T, McDonald KM y Schrier RW: Evidence for an in vivo antagonism between vasopressin and prostaglandin in the mammalian kidney. *J Clin Invest* 56:420-6, 1975.
64. Stokes JB y Kokko JP: Inhibition of sodium transport by prostaglandin E₂ across the isolated, perfused rabbit collecting tubule. *J Clin Invest* 59:1099-1104, 1977.
65. Stokes JB: Effect of prostaglandin E₂ on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle: selective inhibition of the medullary portion. *J Clin Invest* 64:495-502, 1979.
66. Lifschitz MD: Prostaglandins and renal blood flow: in vivo studies. *Kidney Int* 19:781-5, 1981.
67. Gerber JG, Olson RD y Nies AS: Interrelationship between prostaglandins and renin release. *Kidney Int* 19:816-21, 1981.
68. Walker RM, Brown RS y Stoff JS: Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int* 21:365-70, 1981.
69. Fichman M, Zipser R, Kaye Z, Lee A y Zia P: Antidiuresis with suppression of elevated urinary prostaglandin E by ibuprofen in nephrogenic diabetes insipidus and 1-desamino-8 arginine vasopressin in primary diabetes insipidus (DI). Presented at the 7th International Congress of Nephrology, Montreal, June 18-23, 1978.
70. Usberti M, Dechaux M, Guillot M, Seligmann R, Paulovitch

- H, Loirat C, Sachs C y Broyer M: Renal prostaglandin E₂ in nephrogenic diabetes insipidus: effects of inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin. *J Pediatr* 97:476-478, 1980.
71. Blum M y Aviram A: Ibuprofen induced hyponatremia. *Rheumatol Rehabil* 19:258-9, 1980.
 72. Lee JB: Natriuretic hormone and the renal prostaglandins. *Prostaglandins* 1:55-69, 1972.
 73. Kokko JP: Effect of prostaglandins of renal epithelial electrolyte transport. *Kidney Int* 19:791-6, 1981.
 74. Feldman D y Couropmitree C: Intrinsic mineralocorticoid agonist activity of some nonsteroidal antiinflammatory drugs: a postulated mechanism for sodium retention. *J Clin Invest* 57: 1-7, 1976.
 75. Hormaechea E, Carlson RW, Rogove H, Uphold J, Henning RJ y Weil MH: Hypovolemia, pulmonary edema and protein changes in severe salicylate poisoning. *Am J Med* 66:1046-50, 1979.
 76. Hefner JE y Sahn SA: Salicylate-induced pulmonary edema: clinical features and prognosis. *Ann Intern Med* 95:405-9, 1981.
 77. Giebisch G, Malnic G y Berliner RW: Renal transport and control of potassium excretion. In Brenner RM, Rector FC eds. *The Kidney*, 2nd ed. 408. WB Saunders Co. Philadelphia, 1981.
 78. Pratt JH: Role of angiotensin II in potassium-mediated stimulation of aldosterone secretion in the dog. *J Clin Invest* 70:667-72, 1982.
 79. Norby LH, Weidig J, Ramwell P, Slotkoff L y Flamembaum W: Possible role for impaired renal prostaglandin production in pathogenesis of hyporeninaemic hypoaldosteronism. *Lancet* 2:1005-7, 1978.
 80. Gill JR: Bartter's syndrome. *Ann Rev Med* 30:405-419, 1980.
 81. MacCarthy EP, Frost GW y Stokes GS: Indomethacin-induced hyperkalemia. *Med J Aust* 1:550, 1979.
 82. Goldszer RC, Coodley EL, Rosner MJ, Simons WM y Schwartz AM: Hyperkalemia associated with indomethacin. *Arch Intern Med* 141:802, 1980.
 83. Kutyrina IM, Androsova SO y Tareyeva IE: Indomethacin-induced hyporeninaemic hypoaldosteronism. *Lancet* 1:785, 1979.
 84. Galler M, Folkert VM y Schlondorff D: Reversible acute renal insufficiency and hyperkalemia following indomethacin therapy. *JAMA* 246:154, 1981.
 85. Warren SC y Mosley C: Renal failure and tubular dysfunction due to zomepirac therapy. *JAMA* 249:396, 1983.