

Fracaso renal agudo inducido por antiinflamatorios no esteroideos

J. L. Tovar

Servicio de Nefrología. Hospital General Valle de Hebrón. Barcelona.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son fármacos que se caracterizan por inhibir la ciclooxigenasa, componente del sistema enzimático prostaglandina-sintasa, que transforma el ácido graso precursor de la prostaglandina en el correspondiente endoperóxido cíclico¹ (fig. 1). Otras sustancias antiinflamatorias, como los glucocorticoides, no parecen tener capacidad de alterar de manera importante la síntesis de prostaglandinas, a pesar de que hay algunas evidencias a favor de que pueden afectar a la síntesis de leucotrieno B₂ y de que indirectamente limitan la cantidad de sustrato disponible para la síntesis de prostaglandinas a través de un efecto inhibitorio de la fosfolipasa A₂³. No se ha encontrado ningún equivalente de los AINES que afecte la vía de la lipooxigenasa de la síntesis de leucotrienos y de ácidos grasos monohidroxilados. Vane descubrió en 1971 que la aspirina inhibe la síntesis de prostaglandinas a través de la acetilación irreversible del grupo terminal de la ciclooxigenasa⁴.

La síntesis de prostaglandinas en el riñón se realiza en lugares específicos que no son uniformes a lo largo de la nefrona, y esta heterogeneidad regional y la falta de comunicaciones vasculares entre la corteza y la médula renal sugiere que las prostaglandinas sintetizadas en la corteza regulan las funciones corticales y las sintetizadas en la médula regulan la función medular (tabla I)⁵. Se sabe que la médula renal produce cantidades más abundantes de prostaglandinas que la corteza⁶. En la corteza, los lugares principales de producción de prostaglandinas son las arterias, arteriolas y glomérulos; en los túbulos proximales y el asa de Henle parece haber menor actividad de la ciclooxigenasa y en la médula renal se producen grandes cantidades de PGE₂ a nivel de los túbulos colectores y de las células intersticiales. Las prostaglandinas también son metabolizadas en el riñón y pierden rápidamente su actividad biológica debido a la degradación hidrolítica espontánea de algunas de ellas y a la oxidación enzimática a nivel del hidroxilo del carbono 15, con posterior reducción del doble enlace situado entre los carbonos 13 y 14 (fig. 1). La acción de la 15-hidroxideshidrogenasa utiliza

NAD en el riñón y en otros tejidos y su actividad parece estar modulada por la acción de hormonas de naturaleza esteroide⁷. Algunos diuréticos parecen actuar a través de la inhibición de la deshidrogenasa a nivel de los túbulos renales⁸. Las prostaglandinas o sus metabolitos estables pueden también ser excretados en forma no modificada en la orina o ser extraídos por vía sanguínea o linfática. La medida de la excreción en la orina es la mejor valoración clínica de su grado de producción^{9,10}, aunque hay que tener en cuenta numerosos problemas metodológicos¹¹ y el hecho de que las prostaglandinas urinarias sólo representan una fracción del total de la síntesis renal, al haber cantidades importantes que son degradadas o secretadas en las venas renales. Sobre las bases de la producción diferencial de prostaglandinas en glomérulos humanos aislados y en papilas renales puede especularse que la 6-ceto-PGF_{1α} y el TxB₂ urinarios reflejan la síntesis glomerular de PGI₂ y TxA₂, respectivamente¹². Por su parte, la PGE₂ en orina refleja casi totalmente la producción medular de PGE₂¹³.

Los AINES son capaces de producir una inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales y, por tanto, es de esperar que causen también una reducción de la excreción de prostaglandinas en la orina, y en términos generales puede decirse que todos ellos a dosis terapéuticas⁸, incluidos paracetamol¹⁴ y sulindac¹⁵, han demostrado reducir la excreción de prostaglandinas urinarias. La supresión máxima de la síntesis de prostaglandinas se consigue con la mayoría de ellos entre las veinticuatro-cuarenta y ocho horas de tratamiento y es completamente re-

Tabla I. Lugares principales de síntesis de prostaglandinas a nivel renal y principales acciones

	PGS	Acción
Vasos	PGI ₂	Vasodilatación
Glomérulos	PGI ₂ , PGE ₂ TXA ₂	Mantener filtrado glomerular Reducir el filtrado glomerular (*)
Túbulos colectores	PGE ₂ , PGF _{2α}	Aumentar la excreción de Na y H ₂ O
Células intersticiales	PGE ₂	Vasodilatación. Aumento diuresis y natriuresis

(*) En circunstancias patológicas: glomerulonefritis, rechazo de trasplante y obstrucción ureteral.

Correspondencia: Dr. D. José Luis Tovar.
Hospital General Valle de Hebrón.
Servicio de Nefrología.
Paseo del Valle de Hebrón, s/n.
08035 Barcelona.

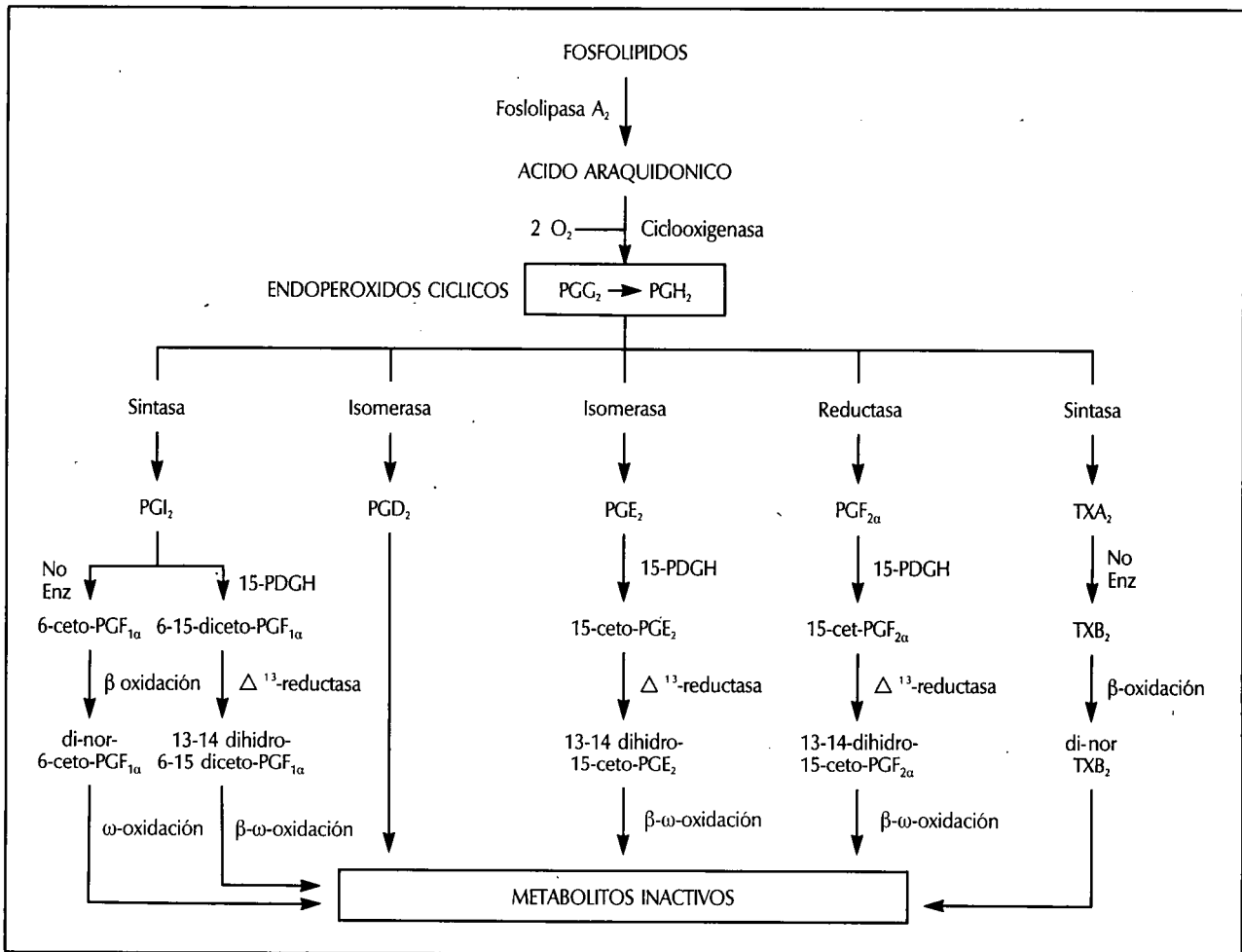


Fig. 1.—Representación esquemática del metabolismo de las prostaglandinas.

versible cuarenta y ocho ó setenta y dos horas después de la retirada de la medicación. Sin embargo, es importante conocer que determinado tipo de AINES denominados de acción rápida, como es el caso del ibuprofeno, pueden tener un efecto extraordinariamente precoz sobre la síntesis de prostaglandinas, que puede ocurrir a las ocho ó doce horas de su administración¹⁶, con lo cual, si se quiere monitorizar la función renal, debería hacerse de forma más precoz de lo que habitualmente se hace, que suele ser al cabo de varios días. Este dato puede tener importancia al estar el ibuprofeno entre los fármacos de este tipo más aconsejados en razón a criterios económicos¹⁷.

Quedan todavía muchos aspectos por aclarar sobre el papel funcional de las prostaglandinas a nivel renal, pero cuando compuestos del tipo PGE, PGD o PGI son inyectados directamente al riñón de un perro, se puede observar una clara dilatación de la vascularización renal¹⁸. Los estudios sobre la contribución de las prostaglandinas a la autorregulación de la filtración glomerular y el flujo san-

guíneo renal, aunque en algunos puntos han dado resultados contradictorios, indican que las prostaglandinas deben jugar un importante papel en el control de la tasa de filtración glomerular cuando disminuye la presión sistémica¹⁹, y por ello es lógico pensar que la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas podría alterar el flujo sanguíneo renal y reducir la tasa de filtrado glomerular, lo cual no ha podido ser comprobado en animales de experimentación ni en el ser humano en condiciones normales^{20,21}. Por el contrario, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas tiene profundas consecuencias sobre el flujo sanguíneo renal y sobre el filtrado glomerular cuando se añade a un preexistente insulto hemodinámico, y así en perros con hipotensión posthemorrágica²², depleción salina^{23,24} o anestesia general²⁵ y en modelos experimentales de cirrosis biliar²⁶ o de insuficiencia cardíaca²⁷, la tasa del filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal pierden su capacidad de autorregulación después del tratamiento con inhibidores de la síntesis de prostaglandi-

nas. En otras palabras, esto significa que el papel de las prostaglandinas en el mantenimiento de la hemodinámica renal es más importante en determinadas condiciones patológicas en el animal de experimentación. Lo mismo puede decirse que sucede en el ser humano, y así, aunque ciertos estudios iniciales comunicaron el hallazgo de un descenso del aclaramiento de creatinina en personas normales que tomaban aspirina^{28, 29}, otros autores no han logrado reproducir dichos hallazgos con aspirina^{30, 31} ni con indometacina, que inhibe de forma reversible la ciclooxigenasa^{32, 33}. A la luz de estas experiencias; parece, pues, que los AINES tienen poco efecto sobre el filtrado glomerular en las personas normales. Sin embargo, basta con suprimir la sal durante un par de semanas para que la administración de aspirina sea capaz de disminuir el aclaramiento de creatinina o de inulina de una manera significativa en el hombre³⁴, al igual que se ha podido observar en perros deplecionados de sal tratados con indometacina^{23, 24}.

Probablemente la hipótesis más plausible actualmente para explicar por qué la asociación de la depleción salina y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas afecta a la función renal sea que, como consecuencia de la depleción de volumen, se produce una activación del sistema presor (adrenérgico y sistema renina-angiotensina) que dé lugar a una vasoconstricción renal producida por el aumento de secreción de noradrenalina y de angiotensina II, efecto que es antagonizado, en condiciones normales, por la acción vasodilatadora de las prostaglandinas renales, consiguiéndose así que el flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular se mantengan, en presencia de hipovolemia, dentro de un cierto margen. Si en esta situación se inhibe la síntesis de prostaglandinas con la administración de AINES, se producirá una catástrofe en la hemodinámica renal, que se traduce clínicamente en la aparición de una insuficiencia renal aguda generalmente reversible tras la retirada del medicamento. Esta hipótesis puede aplicarse a situaciones patológicas como la insuficiencia cardíaca²⁷ y la cirrosis hepática²⁶, que dan lugar a volumen circulatorio relativamente ineficaz y que, al igual que la hipovolemia absoluta, condicionan una activación del sistema renina-angiotensina. Estudios *in vitro* han confirmado que la angiotensina y la vasopresina estimulan la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras en células mesangiales, epiteliales y del intersticio de la médula renal³⁵⁻³⁹ y el pretratamiento con AINES potencia la vasoconstricción renal inducida por angiotensina II, estimulación nerviosa α -adrenérgica y noradrenalina o medicamentos α -adrenérgicos^{20, 40-44}. Estos experimentos refuerzan la hipótesis de que las sustancias vasoconstrictoras estimulan la producción cortical y medular de PGI₂ y PGE₂, que modulan la acción vasoconstrictora de la angiotensina o de la noradrenalina. Nuevos datos apoyan la posibilidad de que el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II a nivel renal esté mediado por el TxA₂, cuya liberación dentro del riñón de la rata estaría favorecida por la angiotensina II de forma independiente a la hipertensión pro-

vocada. El propio TxA₂ media gran parte del efecto presor y hemodinámico de la respuesta a la angiotensina II, como lo sugiere la utilización de antagonistas de los receptores del TxA₂ y de inhibidores específicos de la tromboxano-sintasa⁴⁵.

Numerosas comprobaciones clínicas pueden servir de ejemplo de este hecho, y así ya en el recién nacido afecto de ductus arteriosus persistente, cuando es tratado con indometacina, puede presentar un empeoramiento de la función renal o una retención de sodio cuando la función renal está previamente alterada por hipoperfusión renal⁴⁶. En pacientes afectados de síndrome nefrótico existe a menudo una disminución del volumen plasmático eficaz, a lo que suele añadirse una depleción de sal con fines terapéuticos; cuando son tratados con indometacina, que ha demostrado ser eficaz en reducir la proteinuria, pueden presentar alteraciones del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal^{47, 48}. En cualquier situación clínica que suponga hipovolemia real o eficaz y que se acompañe de niveles elevados de angiotensina, como puede ser la cirrosis hepática, la insuficiencia cardíaca, estados de anestesia quirúrgica, que, como es conocido, también producen estimulación del sistema renina-angiotensina^{25, 49}, puede existir riesgo de desarrollar insuficiencia renal cuando se administran AINES.

Existe otra patología, no necesariamente acompañada de niveles de renina elevados, como es la insuficiencia renal crónica, donde las prostaglandinas también intervienen de manera notable en el mantenimiento del filtrado glomerular. En esta situación, la administración de AINES puede acompañarse de un empeoramiento agudo de la función renal, como ha podido observarse en pacientes afectados de lupus eritematoso⁵⁰⁻⁵², enfermedad que, por otro lado, se acompaña de una alta excreción de PGE en orina y con otras formas de nefropatías crónicas⁵³⁻⁵⁷. Incluso se ha sugerido que la deficiente producción de prostaglandinas de los pacientes con insuficiencia renal crónica puede hacerles más susceptibles al daño por AINES⁵⁸, aunque otros trabajos no confirman este dato al haberse incluso descrito que pueden tener una producción de prostaglandinas elevada⁵⁹.

El tratamiento con diuréticos previo a la administración de AINES se ha descrito como factor de riesgo para desarrollar insuficiencia renal aguda, especialmente en la población de edad avanzada⁶⁰; sin embargo, la relación entre los efectos de los diuréticos y la síntesis de prostaglandinas presenta en estos momentos algunos puntos oscuros. Se ha observado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con AINES puede reducir hasta en un 30 % la natriuresis inducida por la furosemida en sujetos normales, mientras que en otros no se modifica⁶¹, a pesar de que su administración endovenosa estimula de manera aguda la excreción urinaria de prostaglandinas y TxA₂⁶², probablemente de origen renal⁶³. Sin embargo, cuando la furosemida se da por vía oral también produce un marcado aumento de la excreción de sodio sin que aumente la excreción urinaria de prostaglandinas tanto en

mujeres voluntarias como en pacientes con hipertensión arterial primaria⁶⁴. Probablemente el aumento de natriuresis inducido por la furosemida no sea mediado por las prostaglandinas, mientras que sí lo sería el aumento que provoca de la liberación de renina y del flujo sanguíneo renal, como ha podido comprobarse estudiando la respuesta a la administración de ibuprofeno o sulindac en condiciones controladas de ingesta de sodio⁶⁵. Pacientes tratados con triamterene, que estimula la actividad de renina plasmática y la excreción de PGE₂, sin modificar el filtrado glomerular en sujetos normales, pueden ser también candidatos a presentar insuficiencia renal si reciben al mismo tiempo inhibidores de la síntesis de prostaglandinas⁶⁶.

Además de esta forma de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible y hemodinámicamente mediada, se ha descrito también una forma clínica diferente, caracterizada por un síndrome de insuficiencia renal aguda acompañado de proteinuria que también se ha relacionado con la administración de AINES⁶⁷. Se ha pretendido relacionar este cuadro con un posible incremento de la vía de la lipooxigenasa, al inhibirse la ciclooxigenasa, que favorecería la producción de metabolitos inductores de la inflamación derivados del ácido eicosatetraenoico⁶⁸, y a favor de ello iría el hallazgo de infiltración linfocitaria en el intersticio renal en los casos afectados que se han biopsiado⁶⁹. Esta forma clínica, menos frecuente, sería superponible a una nefritis intersticial aguda que no se acompaña de manifestaciones de hipersensibilidad y que sí se asocia muchas veces a síndrome nefrótico o a otras formas de excesiva permeabilidad glomerular y en pacientes que por lo general llevan largo tiempo tomando el fármaco⁷⁰.

No es raro observar, acompañando a la insuficiencia renal aguda o de forma independiente, la presencia de hiponatremia en pacientes tratados con AINES. Existen suficientes evidencias que apoyan el papel regulador de las prostaglandinas en el balance de agua en animales y en seres humanos, y esta importante función está presente tanto en situación diurética como antidiurética⁷¹, por lo que no es sorprendente que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas dé lugar a alteraciones en la concentración de los líquidos corporales. Existen varios niveles en los que las prostaglandinas intervienen en la regulación del metabolismo acuoso; así, antagonizan la actividad hidrosmótica de la hormona antidiurética^{72,73}, inhiben el transporte activo de cloro en la porción gruesa del asa de Henle^{74,75} y regulan el flujo sanguíneo medular^{18,19}. De esta manera, cuando se inhibe la síntesis de prostaglandinas, se altera la capacidad máxima de concentración de la orina y disminuye la excreción de agua libre^{71,76}, lo cual ha sido la base de su utilización para reducir la excreción de agua en pacientes con diabetes insípida central y nefrogénica^{77,78}. La excesiva retención de agua en relación a sodio puede dar lugar a la hiponatremia⁷⁹. Sin embargo, el más universal de los efectos colaterales de los AINES reconocido es la retención de sodio,

dando lugar a la aparición de edemas que tienen un mecanismo multifactorial, ya que por un lado dependen de la inhibición del efecto natriurético de las prostaglandinas⁸⁰, pero por otro también pueden contribuir una alteración de la permeabilidad de los capilares^{81,82}.

El deterioro de la función renal puede acompañarse de hiperpotasemia superior a la esperada para el descenso del filtrado glomerular^{54,55}, y también se ha comunicado en algún caso aislado sin alteración de la función renal⁸³. Este efecto de los AINES también parece estar relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y con el síndrome de hipoaldosteronismo hiporreninémico⁸⁴⁻⁸⁶. El descenso de la actividad de renina plasmática inducido por AINES en pacientes con enfermedades glomerulares previas o en sujetos normales ha sido observado con todos los fármacos del grupo, con la posible excepción del sulindac⁸⁷, y el hecho de que se mantenga el hipoaldosteronismo en presencia de hiperpotasemia es quizá la mejor prueba de que la secreción adrenal de aldosterona debe de estar afectada, muy posiblemente debido a los bajos niveles de angiotensina II que se observan en estos casos.

Una pregunta de tipo práctico que se ha planteado de cara al descubrimiento precoz de aquellos casos que desarrollan alteración de la función renal es definir en qué tipo de pacientes tratados con AINES es necesario monitorizar la función renal⁸⁸, partiendo de la premisa de que hacerlo en todos los pacientes es materialmente imposible, además de costoso e innecesario. Para poder contestar a esta pregunta sería interesante conocer en primer lugar con qué frecuencia aparece esta complicación. El deterioro crónico de la función renal consecuencia de la ingesta de AINES y otros analgésicos ha sido profusamente documentado⁸⁹, pero los cambios hemodinámicos agudos no lo han sido tanto. Los estudios farmacoepidemiológicos han fallado en darnos información de cuál es la cuantía del riesgo⁹⁰, probablemente porque este tipo de estudios aqueja una marcada falta de sensibilidad para detectar los efectos hemodinámicos agudos sobre la función renal⁹¹. En algunas series publicadas parece ser el tratamiento de la artritis gotosa el principal acontecimiento precipitante⁹². Una situación clínica en la que ha sido encontrado, de forma especialmente frecuente, empeoramiento de la función renal en estas circunstancias ha sido en el lupus eritematoso, y no sólo en aquellos casos en los que había patología renal asociada; se ha sugerido que la causa de ello sea un efecto de contracción sobre las células mesangiales al mantenerse inalterado el flujo plasmático⁹³. El más potente AINE con respecto a la capacidad inhibidora de las prostaglandinas es el diclofenac⁹⁴, mientras que diversos estudios han comunicado una menor toxicidad renal con sulindac^{95,96}. La diferencia de sulindac se basa probablemente en que éste es eliminado por el riñón exclusivamente en forma de metabolitos inactivos, mientras que otros AINES lo hacen de forma no modificada. El riñón metaboliza el sulindac a una forma de sulfóxido inactivo por la acción, en la región tu-

Tabla II. Factores de riesgo de nefrotoxicidad por AINES

- Edad avanzada (superior a 60 años).
- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
- Tratamiento con diuréticos.
- Insuficiencia renal previa.
- Insuficiencia cardíaca.
- Hipovolemia real o relativa.
- Depleción de sodio.
- Cirrosis hepática.
- Síndrome nefrótico.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Diabetes mellitus (mayor riesgo de hiperpotasemia).
- Tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, especialmente en alguna de las circunstancias anteriores (mayor riesgo de hiperpotasemia).

bular proximal, de una flavina monooxigenasa⁹⁷, con lo que se evita que el metabolito activo pase a otras regiones de la nefrona. Otros autores, sin embargo, han encontrado en mujeres con función renal alterada que el diclofenac también disminuye la formación de prostaglandinas y TxA₂ y afecta a la función renal¹⁵. Una supuesta menor toxicidad ha sido también sugerida para el salsalato^{67,98}, pero también con este fármaco se han descrito casos de insuficiencia renal aguda⁹⁹ y de proteinuria severa¹⁰⁰.

Finalmente sería conveniente hacer algún comentario sobre posibles medidas preventivas, de las cuales sin ninguna duda la más eficaz es evitar la utilización de este tipo de fármacos en aquellos pacientes de alto riesgo para desarrollar insuficiencia renal (tabla II)⁶⁰. Al contrario que sobre otras complicaciones de los AINES, como la úlcera gástrica, no existen datos sobre la utilidad para prevenir la insuficiencia renal aguda con la utilización de análogos de las prostaglandinas. Sin embargo, un análogo de PGE₁ parece haber sido eficaz en disminuir la nefrotoxicidad por ciclosporina A en el trasplante renal¹⁰¹.

Bibliografía

1. Ferreira SH y Vane JR: New aspects of the mode of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol*, 14:57-73, 1974.
2. Goodwin JS, Atiuru D, Sicrakowsky S y Lianos EA: Mechanism of action of glucocorticoids. Inhibition of T cell proliferation and interleukine 2 production by hydrocortisone is reversed by leukotriene B¹. *J Clin Invest*, 77:1244-1250, 1986.
3. Flower RJ: The mediators of steroid action. *Nature*, 320:20, 1986 (abst.).
4. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biol*, 231:232-235, 1971.
5. Dunn MJ: Renal prostaglandins. En *Renal Endocrinology* (ed.). Williams and Wilkins. Baltimore, pp. 1-74, 1983.
6. Larson C y Anggard E: Regional differences in the formation and metabolism of prostaglandins in the rabbit kidney. *Eur J Pharmacol*, 21:30-36, 1973.
7. Samuelsson B, Goldyne M, Granstrom E, Hamberg M, Hammarström S y Malmsten C: Prostaglandins and thromboxanes. *Ann Rev Biochem*, 47:997-1029, 1978.
8. Patrono C y Dunn MJ: The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Intern*, 32:1-12, 1987.
9. Patrono C y Pugliese F: The involvement of arachidonic acid metabolism in the control of renin release. *J Endocrinol Invest*, 3:193-201, 1980.
10. Frolich JC, Wilson TW, Sweetman BJ, Smigel M, Nies AS, Carr K, Watson JT y Oates JA: Urinary prostaglandins; identification and origin. *J Clin Invest*, 55:763-770, 1975.
11. Pugliese F y Ciabattini G: Investigations of renal arachidonic acid metabolites by radioimmunoassay. En Dunn MJ, Patrono C y Cinotti GA (eds.). *Prostaglandins and the Kidney: Biochemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Applications*. Plenum Press, New York, pp. 83-98, 1983.
12. Hassid A y Dunn M: Biosynthesis and metabolism of prostaglandins in human kidney in vitro. En Dunn MJ, Patrono C y Cinotti GA (eds.). *Prostaglandins and the Kidney: Biochemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Applications*. Plenum Press, New York, pp. 3-16, 1983.
13. Bing RF, Russel GI, Thurston H, Swales JD, Godfrey N, Lazarus Y y Jackson J: Chemical renal medullectomy. Effect on urinary PGE₂ and plasma renin in response to variations in sodium intake and in relation to blood pressure. *Hypertension*, 5:951-957, 1983.
14. Berg KJ, Dloseland O, Gjellan A, Hundal O, Knudsen ER, Rugstad HE y Ronneberg E: Acute effects of paracetamol on prostaglandin synthesis and renal function in normal man and in patients with renal failure. *Clin Nephrol*, 34:255-262, 1990.
15. Klassen DK, Stout RL, Spilman PS y Whelton A: Sulindac kinetics and effects on renal function and prostaglandin excretion in renal insufficiency. *J Clin Pharmacol*, 29:1037-1042, 1989.
16. Whelton A, Stout RL, Spilman PS y Klassen DK: Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med*, 112:568-576, 1990.
17. Anónimo: Which NSAID? *Drug Ther Bull*, 25:81-84, 1987.
18. Lifschitz MD: Prostaglandins and renal blood flow: in vivo studies. *Kidney Int*, 19:781-785, 1981.
19. Schenermann J y Briggs JP: Participation of renal cortical prostaglandins in the regulation of glomerular filtration rate. *Kidney Int*, 19:802-815, 1981.
20. Swain JA, Heyndrick GR, Boettcher DH y Vatner SF: Prostaglandin control of renal circulation in the unanesthetized dog and baboon. *Am J Physiol*, 229:826-830, 1975.
21. Dunn MJ: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal function. *Annu Rev Med*, 35:411-428, 1984.
22. Henrich WL, Anderson RL, Bems AS, McDonald KM, Paulsen PJ, Berl T y Schrier RW: 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.
23. Blasingham MC y Nasjetti A: Differential renal effects of cyclooxygenase inhibition in sodium replete and sodium deprived dog. *Am J Physiol*, 239:F360-365, 1980.
24. Oliver JA, Sciacca RR, Pinto J y Cannon PJ: Increased renal secretion of norepinephrine and prostaglandin E₂ during sodium depletion in the dog. *J Clin Invest*, 66:748-756, 1980.
25. Kirschenbaum MA, White N, Stein JH y Ferris FT: Redistribution of renal cortical blood flow during inhibition of prostaglandin synthesis. *Am J Physiol*, 227:801-805, 1974.
26. Zambraski EJ y Dunn MJ: Prostaglandins and renal function in chronic bile duct-ligated cirrhotic dogs. *Kidney Int*, 19:218, 1981 (abst.).
27. Oliver JA, Sciacca RR, Pinto J y Cannon PJ: Participation of the prostaglandins in the control of renal blood flow during acute reduction of cardiac output in the dog. *J Clin Invest*, 67:229-237, 1981.
28. Beeley L y Kendall MJ: Effect of aspirin on renal clearance or ¹²⁵I-diatrizoate. *Br Med J*, 1:707-708, 1971.
29. Robert M, Fillastre JP, Berger H y Malandain H: Effect of intravenous infusion of acetylsalicylic acid on renal function. *Br Med J*, 2:466-467, 1972.
30. Berg KJ: Acute effects of acetylsalicylic acid on renal function in normal man. *Eur J Pharmacol*, 11:117-123, 1977.

31. Muther RS y Bennet WM: Effects of aspirin on glomerular filtration rate in normal humans. *Ann Intern Med*, 92:386-387, 1980.
32. Donker AJM, Arisz L, Brentjens JRH, Van der Hem JK y Hollemans HJG: The effects of indomethacin on kidney function and plasma renal activity in man. *Nephron*, 17:288-296, 1976.
33. Rumpf, Frenzel S, Lowitz HD y Sheler F: The effect of indomethacin on plasma renin activity in man under normal conditions and after stimulation of the renin angiotensin system. *Prostaglandins*, 10:641-648, 1975.
34. Muther RS, Potter DM y Bennet WM: Aspirin induced depression of glomerular filtration rate in normal humans: role of sodium balance. *Ann Intern Med*, 94:317-321, 1981.
35. Petrus AS, Aikawa M y Dunn MJ: Prostaglandin and thromboxane synthesis by rat glomerular epithelial cells. *Kidney Int*, 20:469-474, 1981.
36. Scharschmidt L y Dunn MJ: Prostaglandin synthesis by rat glomerular mesangial cells in culture. The effects of angiotensin II and arginine vasopressin. *J Clin Invest*, 71:1756-1764, 1983.
37. Beck TR, Hassid A y Dunn MJ: The effect of arginine vasopressin and its analogs on the synthesis of prostaglandin E₂ by rat renal medullary interstitial cells in culture. *J Pharmacol Exp Ther*, 215:15-19, 1980.
38. Zusman RM y Keiser HR: Prostaglandin biosynthesis by rabbit renomedullary interstitial cells in tissue culture: Stimulation by angiotensin II, bradykinin, and arginine vasopressin. *J Clin Invest*, 60:215-223, 1977.
39. Dunn MJ, Liard JF y Dray F: Basal and stimulated rates of renal secretion and excretion of prostaglandins E₂, E₃, and 13,14-dihydro-15-F₂α in the dog. *Kidney Int*, 13:136-143, 1978.
40. Aiken JW y Vane JR: Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin. *J Pharmacol Exp Ther*, 184:678-687, 1973.
41. Satoh S y Zimmerman BG: Influence of the renin angiotensin system on the effect of prostaglandin synthesis inhibitors in the renal vasculature. *Cir Res*, 36-37 (suppl. 1):189-196, 1975.
42. Finn WF y Arensdhorst WJ: Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on renal blood flow in the rat. *Am J Physiol*, 231:1541-1545, 1976.
43. Needelman P, Marshall GR y Johnson EM Jr.: Determinants and modification of adrenergic and vascular resistance in the kidney. *Am J Physiol*, 227:665-669, 1974.
44. Malik KU y McGiff JC: Modulation of prostaglandins of adrenergic transmission in the isolated perfused rabbit and rat kidney. *Cir Res*, 36:599-609, 1975.
45. Wilcox CS y Welch J: Angiotensin II and thromboxane in the regulation of blood pressure and renal function. *Kidney Int*, 38 (suppl. 30):S81-S83, 1990.
46. Halliday HL, Hirata T y Brady JP: Indomethacin therapy for large patent ductus arteriosus in the very low weight infant: results and complications. *Pediatrics*, 64:154-159, 1979.
47. Arisz L, Donker AJM, Brentjens JRH y Van der Hem GK: The effect of indomethacin on proteinuria and kidney function in the nephrotic syndrome. *Acta Med Scand*, 199:12-125, 1976.
48. Kleinknecht C, Broyer M, Gubler MC y Palcoux J-B: Irreversible renal failure after indomethacin in steroidresistant nephrosis. *N Eng J Med*, 302:691, 1980.
49. Pettingern WA, Tanaka K, Keeton K, Campbell WB y Brooks SN: Renal release, an artifact of anesthesia and its implications in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*, 148:625-630, 1975.
50. Kimberly RP, Gill JR, Bowden RE, Keiser HR y Plotz PH: Elevated urinary prostaglandins and the effect of aspirin on renal function in lupus erythematosus. *Ann Intern Med*, 89:336-341, 1978.
51. Kimberly RP y Plotz PH: Aspirin induced depression of renal function. *N Eng J Med*, 296:418-424, 1977.
52. Kimberly RP, Bowden RE, Keiser RH y Plotz PH: Reduction of renal function by newer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 64:804-807, 1978.
53. Brandstetter RD y Mar DD: Reversible oliguric renal failure associated with ibuprofen treatment. *Br Med J*, 2:1194-1195, 1978.
54. Fawaz-Estrup F y Ho G Jr: Reversible acute renal failure induced by indomethacin. *Arch Intern Med*, 141:1670-1671, 1981.
55. Finding JW, Beckstrom D, Rawsthorne L, Kozin F e Itskovitz H: Indomethacin-induced hyperkalemia in three patients with gouty arthritis. *JAMA*, 244:1127-1128, 1980.
56. Galler M, Folkert VM y Schondorff D: Reversible acute renal insufficiency and hyperkalemia following indomethacin therapy. *JAMA*, 246:154-155, 1981.
57. Tan SY, Shapiro R y Kish MA: Reversible acute renal failure induced by indomethacin. *JAMA*, 241:2732-2733, 1979.
58. Ciabattoni G, Cinotti GA, Pierucci A, Simonetti BM, Manzi M, Pugliese F, Barsotti P, Pecci G, Taggi F y Patrono C: Effects of sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease. *N Eng J Med*, 310:279-283, 1984.
59. Blum M, Bauminger S, Algueti A, Kish E, Ayalon D y Aviram A: Urinary prostaglandin E₂ in chronic renal disease. *N Eng J Med*, 310:279-283, 1984.
60. Stillman MT y Schlesinger PA: Nonsteroidal anti-inflammatory drug nephrotoxicity. Should we be concerned? *Arch Intern Med*, 150:268-270, 1990.
61. Olsen UB: Diuretics and Kidney Prostaglandins. En Dunn MJ, Patrono C y Cinotti GA (eds.). *Prostaglandins and the Kidney: Biochemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Applications*. Plenum Press, New York, pp. 205-212, 1983.
62. Ciabattoni G, Pugliese F, Cinotti GA, Dtirati G, Ronci R, Castrucci G, Pierucci A y Patrono C: Characterization of furosemide-induced activation of the renal prostaglandin system. *Eur J Pharmacol*, 60:181-187, 1979.
63. Mackay IG, Muir AL y Watson ML: Contribution of prostaglandins to the systemic and renal vascular response to furosemide in normal man. *Br J Clin Pharmacol*, 17:513-519, 1984.
64. Halushka PV, Margolius HS, Allen H y Conrad EC: Urinary excretion of prostaglandin E-like material and kallikrein: Effects of furosemide. *Prostaglandins*, 18:359-364, 1979.
65. Riley LJ, Vlasses PH, Rotmensch HH, Swanson BN, Chremon AN, Johnson CL y Ferguson RK: Sulindac and ibuprofen inhibit furosemide-stimulated renin release but not natriuresis in man on normal sodium diet. *Nephron*, 41:283-288, 1985.
66. Favre L, Glasson 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.
67. Clive DM y Stoff JS: Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Eng J Med*, 310:563-572, 1984.
68. Finkelstein A, Fraley DS, Stachura I, Feldman HA, Gandy DR y Bourke E: Fenoprofen nephropathy: lipid nephrosis and interstitial nephritis: a possibly T-lymphocyte disorder. *Am J Med*, 72:81-87, 1982.
69. Brezin JH, Katz SM, Schwartz AB y Chinitz JL: Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng J Med*, 301:1271-1273, 1979.
70. Porile JL, Bakris GL yarella S: Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal antiinflammatory agents: a review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy. *J Clin Pharmacol*, 30:468-475, 1990.
71. Walker RM, Brown RS y Stoff JS: Role of renal prostaglandin during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int*, 21:365-370, 1981.
72. 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*, 56:420-426, 1975.
73. Orloff J, Handler JS y Bergstrom S: Effect of prostaglandin (PGE₂) on the permeability response of the toad bladder to vasopressin, theophylline and adenosine 3',5'-monophosphate. *Nature*, 205:397-398, 1965.
74. 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.
75. 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.
76. Stoff JS, Rosa RM, Silva P y Epstein FH: Indomethacin impairs water diuresis in the DI rat: role of prostaglandins independent of ADH. *Am J Physiol*, 241:F231-237, 1981.

77. 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.
78. Usberti M, Dechaux, Guillot M, Seligmann R, Pavlovitch H, Loirat C, Sachs C y Broyer M: Renal prostaglandin E₁ in nephrogenic diabetes insipidus, effects of inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin. *J Pediatr*, 97:476-478, 1980.
79. Blum M y Aviram A: Ibuprofen induced hyponatremia. *Rheumatol Rehabil*, 19:258-259, 1980.
80. Lee JB: Natriuretic «hormone» and the renal prostaglandins. *Prostaglandins*, 1:55-69, 1972.
81. Hormaechea E, Carlson RW, Rogave H, Uphold J, Hening RJ y Weil MH: Hypovolemia, pulmonary edema and protein changes in severe salicylate poisoning. *Am J Med*, 66:1046-1050, 1979.
82. Heffner JE y Sahn SA: Salicylate-induced pulmonary edema: clinical features and prognosis. *Ann Intern Med*, 95:405-409, 1981.
83. Goldszer RC, Coodley EL, Rosner MJ, Simons WM y Schwartz AM: Hyperkalemia associated with indomethacin. *Arch Intern Med*, 141:802-804, 1981.
84. Norby LH, Weidig J, Ramwell P, Slotkoff L y Flammenbaum W: Possible role for impaired renal prostaglandin production in pathogenesis of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Lancet*, 2:1118-1122, 1978.
85. Sanjad SA, Keenan BS y Hill LL: Renal hypoprostaglandinism, hypertension and type IV renal tubular acidosis reversed by furosemide. *Ann Intern Med*, 99:624-627, 1983.
86. Tan SY, Shapiro R, Franco R, Stockard H y Mulrow PJ: Indomethacin-induced prostaglandin inhibition with hyperkalemia: a reversible cause of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Ann Intern Med*, 90:783-785, 1979.
87. Ciabattini G, Pugliese F, Cinotti GA y Patrono C: Renal effects of antiinflammatory drugs. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 3:210-221, 1980.
88. Murray MD y Brater DC: Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function. *Ann Int Med*, 112:559-560, 1990.
89. Kincaid-Smith P: Effects of non narcotic analgesics in the kidney. *Drugs*, 32 (Suppl.) 4:109-128, 1986.
90. Lawson DH: Analgesic consumption and impaired renal function. *J Chronic Dis*, 26:39-45, 1973.
91. Beard K, Perera DR y Jick H: Drug-induced parenchymal renal disease in outpatients. *J Clin Pharmacol*, 28:431-435, 1988.
92. Blackshear JL, Davidman M y Stillman T: Identification of risk for renal insufficiency from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*, 143:1130-1134, 1983.
93. Borg EJ, Jong PE, Meijer S y Kalleberg CGM: Renal effects of indomethacin in patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron*, 53:238-243, 1989.
94. García-Rafanell J y Forn J: Correlation between antiinflammatory activity and inhibition of prostaglandin biosynthesis induced by various non-steroidal anti-inflammatory agents. *Drugs Res*, 29: 630-633, 1979.
95. Ciabattini G, Cinotti GA, Pierucci A, Simonetti BM, Manzi M, Pugliese F, Barsotti P, Pecci G, Taggi F y Patrono C: Effects of sulindac and ibuprofen on patients with chronic glomerular disease. Evidence for the dependence of renal function in prostacyclin. *N Eng J Med*, 310:279-283, 1984.
96. Eriksson LO, Sturfelt G, Thyssell H y Wollheim FA: Effects of sulindac and naproxen on prostaglandin excretion in patients with impaired renal function and rheumatoid arthritis. *Am J Med*, 89:313-321, 1990.
97. Erikson LO y Bostrom H: Deactivation of sulindac-sulphide by human renal microsomes. *Pharmacol Toxicol*, 62:177-183, 1988.
98. Ryan JR, McMahon FG, Vargas R, Chremos AN y Johnson CL: Differential influence of salsalate, aspirin, and naproxen on plasma renin activity and platelet thromboxane synthesis. *Arthritis Rheum*, 29 (suppl.):S103, 1986 (abstract).
99. Abraham PA y Stillman MT: Salsalate exacerbation of chronic renal insufficiency: relation to inhibition of prostaglandin synthesis. *Arch Intern Med*, 147:1674-1676, 1987.
100. Vallés M y Tovar JL: Salsalate and minimal change nephrotic syndrome. *Ann Intern Med*, 107:116, 1987.
101. Paller MS: The prostaglandin E₁ analog misoprostol reverses acute cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc*, 20:634-637, 1988.