

11230  
2 ej' 2



# Universidad Nacional Autónoma de México

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE MEDICINA

Curso de Especialización en Nefrología

Instituto Nacional de Cardiología

IGNACIO CHAVEZ

EFFECTO DE LA INDAPAMIDA Y FUROSEMIDE  
SOBRE LA OSMOLALIDAD RENAL Y LAS  
PROSTAGLANDINAS E2 y F2

## Tesis de Post-grado

Que para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

Presenta el Dr.

GUSTAVO E. SALVADOR DAVILA

México, D. F.

1980 - 1982

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION

Los diuréticos se definen como sustancias que aumentan la excreción urinaria de sal y de agua . Existen una gran variedad de agentes que sin ser propiamente diuréticos aumentan la excreción urinaria de sal y agua , alterando la filtración glomerular , el flujo plasmático renal o incrementando la carga osmótica . Por lo que , según Reineck y Stein (1) , el término diurético debe de ser restringido a aquellas sustancias que directamente inhiben el transporte de sal por las células del epitelio tubular renal.

Desde el descubrimiento del efecto diurético de los compuestos mercuriales (2) , la búsqueda de agentes de mayor potencia y efectividad ha sido permanente . La era moderna de la terapia diurética como ha sido llamada por Schwartz (3) , se inició con el descubrimiento de las propiedades diuréticas que poseen las sulfonamidas . En 1957 la clorotiazida fué introducida a la clínica y durante la época de los años 60's la industria farmacéutica creó un gran número de derivados de la clorotiazida . La búsqueda de diuréticos de mayor potencia y efectividad llevó al descubrimiento de los actualmente conocidos como diuréticos de asa de Henle , entre los que se encuentran el furosemide , el ácido etacrínico , el nefruside y la busefasona.

Se ha determinado que el transporte de solutos en la porción medular ascendente del asa de Henle constituye el principal mecanismo para mantener y generar la hipertonicidad de la médula renal ( 4 ) y por lo tanto la máxima concentración y formación de  $T^cH_2O$  . Kokko et al ( 5 ) han demostrado que el transporte activo de cloro en ésta porción del nefrón es el mecanismo por

el cual se reabsorben los solutos hacia la médula renal , por lo tanto , las sustancias que inhiben el transporte de cloro en ésta porción del nefrón , inhiben también el ingreso de solutos , disminuyendo notablemente la osmolaridad renal.

Goldber et al ( 6 ) fueron los primeros en sugerir , a través de estudios de depuración , que el asa de Henle es el principal sitio de acción del furosemide y del ácido etacrínico . Posteriormente Kokko et al ( 7 ) demostraron que el furosemide actúa disminuyendo la positividad luminal en el asa de Henle creada por el transporte activo de cloro disminuyendo por lo tanto el ingreso de solutos y la tonicidad intersticial renal . Sin embargo , hasta la actualidad el mecanismo por el cual estas sustancias inhiben el transporte activo de cloro no es conocido . Se ha reportado que el furosemide inhibe la enzima prostaglandin deshidrogenasa y aumenta la excreción urinaria de prostaglandina E2 (13) , pero estos estudios no han podido ser reproducidos por otros investigadores (20).

La indapamida ( 4-cloro,2 metil , 1 indolinil , 3 sulfamilbenzamida ) es un compuesto tiazídico nuevo descubierto en 1977 (8) en el que se han encontrado propiedades diuréticas y natriuréticas cuando es administrada en dosis altas - 5 a 10 mgn/kg de peso - . También se ha demostrado que produce un efecto antihipertensivo mayor que el de los diuréticos tiazídicos cuando es administrada durante períodos prolongados ( 9,10) . Su sitio , o sitios de acción han sido estudiados por Onesti et al (11) y por Laubie y Schmitt (12) . Onesti ha demostrado , mediante estudios de depuración de agua libre y depuración osmolar , que el sitio de acción de la indapamida es en la porción proximal del túbulo contorneado distal. Laubie y Schmitt aceptan el sitio de acción propuesto por Onesti .

sin embargo , señalan además la posibilidad de que la indapamida también actúe en la porción ascendente del asa de Henle.

Debido a que hasta la fecha no se ha determinado definitivamente el sitio o sitios de acción de la indapamida , decidimos re-explorar este problema empleando un modelo experimental diferente . En la primera parte de éste trabajo se estudiaron las alteraciones que la indapamida pudiera producir sobre la osmolaridad renal , comparando sus efectos con los del furosemide.

A pesar de que el sitio de acción y la forma como actúa el furosemide están claramente demostrados , su farmacodinamia no es conocida hasta la fecha . Se sabe que el furosemide produce cambios en la hemodinámica renal alterando la filtración glomerular , las fuerzas peritubulares , la distribución del flujo sanguíneo renal y la tonicidad intersticial (14) . Frolich (15) y Patak (13) reportan que el furosemide estimula la excreción y posiblemente la síntesis de prostaglandina E . Sin embargo , Tucker y Blantz no han podido reproducir éstos experimentos . Por otra parte Frolich y Patak señalan que los inhibidores de la prostaglandin sintetasa (indometacina) pueden atenuar el efecto diurético y natriurético de éste medicamento (16) , sin embargo , Bailie y Croslan no han podido obtener los resultados antes indicados (17) , ya que no han observado disminución de la respuesta diurética y natriurética en animales pre-tratados con indometacina. Stokes y Kokko , en estudio en nefronas aisladas y perfundidas , han reportado que las prostaglandinas inhiben el transporte activo de cloro en la rama ascendente del asa de Henle (18) . Sin embargo , Work y Haehler (19) reportan resultados diferentes a los de Stokes.

Se conoce que algunas prostaglandinas , principalmente la E y la A son potentes agentes diuréticos y natriuréticos cuando se

administran en animales y en el hombre (20) . También se ha demostrado que la prostaglandina A (PGA) produce una redistribución del flujo sanguíneo renal incrementándolo en la porción cortical interna y efectos diuréticos y natriuréticos similares a los del furosemide (21).

Debido a estos resultados controversiales , decidimos estudiar el efecto que las prostaglandinas tienen sobre la acción diurética y natriurética del furosemide . Por otra parte , como hasta la fecha se desconoce la relación que pueda existir entre la indapamida y las prostaglandinas renales , decidimos además tratar de determinar si este medicamento afecta en alguna forma , la concentración y distribución de las prostaglandinas . Finalmente , en un estudio preliminar , analizamos el efecto de uno de los bloqueadores de la prostaglandin sintetasa (indometacina) sobre la osmolaridad renal y la acción diurética-natriurética de la indapamida y el furosemide.

Para el reporte de ésta tesis , se tomaron animales de experimentación realizados por el Dr Ulises Meza y los estudios bioquímicos realizados por el Ingeniero Arturo Ruiz y las Srtas Carmen Anguas y Marina Rico , a quienes expreso mi agradecimiento por su decidido apoyo.

MATERIAL Y METODOS

I.- ANIMALES DE EXPERIMENTACION .- Se emplearon 25 perros tipo Kongrel machos y hembras , jóvenes , cuyo peso varió entre 15 y 25 kgs . Los animales fueron divididos en cuatro grupos : el grupo I o control comprendió 5 perros en los que se empleó únicamente el vehículo que se utilizó para la administración de los medicamentos en estudio ; el grupo II comprendió 7 perros tratados con furosemide ; el grupo III 7 perros a los que se les administró indapamida ; y el grupo IV 6 perros, a tres de los cuales se les administró furosemide mas indometacina (IVA) y a tres a los que se les administró indapamida mas indometacina (IVB).

II.- PREPARACION DE LOS MEDICAMENTOS.- El vehículo para la administración de todos los medicamentos consistió en 3.6 ml de agua destilada estéril con 0.4 ml. de etanol absoluto (Baker, México) 12 N.NaOH gota a gota hasta obtener un pH de 11.

La cantidad de furosemide (Merck, E.U.A.) añadida a la solución antes mencionada fué de 10 mg/kg de peso del perro empleado. La indapamida (U.S.V. Pharmaceutical Corp. N.Y.) en dosis de 5 mg/kg, y la indometacina (Merck, E.U.A.) en dosis de 5 mg/kg de peso.

III.- PREPARACION DE LOS ANIMALES PREVIO AL EXPERIMENTO .-

Los animales estudiados fueron deshidratados por 24 horas antes de la iniciación del experimento con el objeto de obtener la máxima osmolaridad renal , administrando durante este período alimentación únicamente a base de Ladrina (Purina, S.A. México) en cantidad de 500 a 750 gm al día.

IV.- DESCRIPCION DEL EXPERIMENTO.- los animales fueron anestesiados con Pentobarbital sódico (Smith Line, Norden de México) en dosis inicial de 30 mg/kg de peso , y dosis subsecuentes de 63 mg.

(las dosis de mantenimiento variaron entre 1 y 4) . Se procedió a la intubación endotraqueal con cánula oral 8.5 (Rusch, Alemania Occidental) y ventilación mecánica con aire ambiente con ventilador tipo Palmer (Londres, Inglaterra). Una cánula de polietileno de 8 cms. de longitud y 2 mm. de diámetro fué introducida en la vena yugular externa izquierda . Esta se utilizó para la administración del anestésico y de todos los medicamentos empleados con excepción de la indometacina la cual fué administrada a través de la vena femoral izquierda . La arteria y vena femorales izquierdas fueron disecadas con el objeto de introducir , una cánula de 20 cms. de longitud y 5 mm. de diámetro en la arteria femoral , la cual sirvió para el registro de la tensión arterial empleando un manómetro de mercurio fabricado en el Departamento ; y una cánula de 15 cms. de longitud y 2 mm. de diámetro en la vena femoral para la toma de muestras de sangre periférica y la administración de la indometacina.

A continuación se realizó una incisión media abdominal desde el apéndice xifoides hasta la sínfisis del pubis y se expuso la cavidad abdominal ; se utilizó electrocoagulación e hilo de seda 0 para hemostasia (Cadena, México) . Los ureteres fueron expuestos , disecados en su tercio inferior y cateterizados por medio de un tubo de polietileno de 30 cms. de longitud y 2 mm. de diámetro . Se cerró la cavidad abdominal con pinzas de campo tipo Allex (Alemania Occidental).

El experimento fué dividido en un período control y otro experimental . En el período control se colectó la orina del riñón derecho (OD1) y del riñón izquierdo (OI1) hasta alcanzar 5 ml. por cada muestra . El tiempo necesario para obtener esta cantidad va-



rió de 2 a 3 horas. Una vez obtenida la cantidad necesaria de orina se diseccionó la vena femoral derecha y se introdujo un cateter de Courmand # 8 (U.U.A.) hasta la vena renal derecha. Se procedió entonces a la obtención de muestras de sangre de la vena renal (VR1) y de la femoral en cantidades de 45 y 35 ml. respectivamente. Con estas muestras se realizaron las siguientes determinaciones: vena renal.-renina, prostaglandinas E2 y P2 $\alpha$ , hematocrito, osmolaridad, sodio y potasio. Vena femoral.- renina, hematocrito, osmolaridad, sodio y potasio. Se retiraron las pinzas de campo colocadas en el abdomen y se procedió a nefrectomía izquierda (control). Inmediatamente después se administró por el cateter yugular en bolo, vehículo únicamente en el grupo I; furosemide (grupo II) en dosis de 10 mg/kg de peso; indapamida (grupo III) en dosis de 5 mg/kg de peso y en el grupo IV A el furosemide en la misma dosis que en el grupo anterior, en animales a los que se administró simultáneamente por la vena femoral izquierda indometacina en dosis de 5 mg/kg de peso, y en el grupo IV B en lugar de furosemide se administró indapamida. Se retiraron las colecciones de orina del período control (OD1 y OD2) y se inició la recolección de orina del período experimental (OD2).

El riñón extraído fué inmediatamente cortado en dos porciones mediante una incisión sagital, en cada una de ellas se diseccionó la corteza (C1), la médula externa (M.E.1) y la médula interna (M.I.1) siguiendo la técnica descrita por Appelboom (22). La primera mitad fué tomada para realizar determinaciones de osmolaridad, sodio, potasio y urea en el tejido renal pero lo cual se siguió el procedimiento descrito por Johannes y Appelboom (23). En la segunda mitad se realizaron las determinaciones de prostaglandinas E2 y P2 $\alpha$  y ésta fué colocada inmediatamente en hielo y transportada

al laboratorio para su procesamiento . Las muestras de sangre fueron tomadas de la siguiente manera: para prostaglandinas en tubos con heparina (Baker, S.A. México) 0.2 mg/10 ml de sangre ; para renina en tubos con etilendiaminotetracético (EDTA) (Iema México) en cantidad de 0.1 mg/10 ml de sangre.

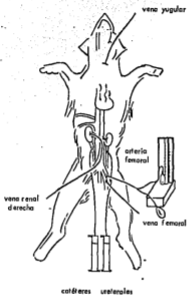
Después de dos horas de la administración del fármaco en estudio , se terminó la recolección de orina (el período experimental (OE2) con la cantidad de orina que existiera en ese momento. Se procedió nuevamente a la toma de sangre tanto de la vena renal como de la femoral para los mismos estudios ya señalados en el período control . Posteriormente se efectuó nefrectomía derecha (experimental) y se procedió de la misma forma que con el riñón control para su procesamiento .Dibujo # 1.

#### V.- DETERMINACION DE PROSTAGLANDINAS E2 , P2 $\alpha$ , SERICAS , TISULARES Y URINARIAS.-

Manejo de las muestras .- La sangre inmediatamente después de su colección fue sumergida en hielo y posteriormente centrifugada (centrífuga Eruas, Christ, Alemania Occidental) , a 4°C durante 15 min. a 650 g. El tejido renal también fue transportado en hielo y suspendido en solución amortiguadora de fosfato de sodio 0.01 M, pH 7.4 (10 ml/gr de tejido) y homogeneizado por 2 min. en un homogenizador Virtis 45 (Virtis Comp. N.Y.), posteriormente centrifugado a 650 g por 15 min. a 4°C obteniendo el sobrenadante para estudio y desechando el sedimento.

Para el procesamiento de la orina se determinó el volumen de la misma y se llevó el pH entre 3 y 3.5 con HCl 1N (Baker. México) , agítandole energicamente para formar una emulsión . A continuación se separaron las dos fases del embudo y se colectó

la fase orgánica (fase superior) y la fase acuosa (fase inferior) fué extraída nuevamente en forma similar a la descrita con anterioridad. Se mezclaron las fases orgánicas de las dos extracciones y se evaporó el acetato de etilo con nitrógeno pasoso al 100% (A.G.A. México) en un baño de agua a  $37^{\circ}\text{C}$  hasta secarlas completamente. Las muestras fueron almacenadas a  $-40^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

ANIMAL DE EXPERIMENTACION

## RESULTADOS

### 1.- UREA , SODIO , POTASIO Y OSMOLALIDAD EN EL TEJIDO RENAL.-

En el grupo I o control no se observó ninguna alteración significativa en la concentración de los solutos en todos los sitios estudiados . (Graf. 1 a 4).

En el grupo II la concentración de urea en la corteza varió de 25  $\mu\text{gr}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  en el período control a 22  $\mu\text{gr}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  en el experimental (12% de decremento)(N.S.) ; en la médula externa disminuyó de 255  $\mu\text{gr}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  en el período control a 108  $\mu\text{gr}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  en el experimental (57.6% de decremento)( $p \leq 0.005$ ), y en la médula interna disminuyó de 1413  $\mu\text{gr}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  a 582  $\mu\text{gr}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  (59%)( $p \leq 0.005$ ) . Luego de administrar indapamida la concentración de urea en el tejido renal varió de 28 a 24.6  $\mu\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  (12% de disminución)(N.S.) , en cambio en la médula externa disminuyó de 407 en el período control a 248  $\mu\text{gr}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  en el experimental (39%)(  $p \leq 0.05$ ) . En la médula interna disminuyó de 937 a 482  $\mu\text{gr}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  (48%)(  $p \leq 0.01$ ) . Graf.5 y 6 .

Como se puede observar , la indapamida produce cambios en la concentración de urea en la médula externa e interna aunque estos son menores a los producidos por el furosemide.

El sodio en el grupo II a nivel de la corteza disminuyó de 94 a 86  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  (8.5%)(N.S.) . En la médula externa disminuyó de 542 a 283  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  (47%)( $p \leq 0.005$ ) y en la médula interna disminuyó de 654 a 423  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  (35%)( $p \leq 0.001$ ) Graf. 7. Después de la administración de la indapamida la concentración de sodio en la corteza varió de 105 a 108  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T.}\text{h}\acute{\text{u}}\text{m}\text{e}\text{d}\text{o}$  (2.7%)(N.S.) ; en la médula externa disminuyó de 602 a 309  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T.}$

húmedo ( 32%)( $p \leq 0.05$ ) y en la interna de 497 a 351  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T. húmedo}$  (29%)( $p \leq 0.05$ )  
 Se puede observar que después de la administración de furosemide existe una mayor disminución en la concentración de sodio tanto en la corteza como en la médula, pero nótese que la indapamida produce una mayor disminución de sodio en la médula externa que en la interna.

El potasio en la corteza renal, disminuye significativamente después de administrar furosemide, de 101 a 87  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T. húmedo}$  (13% de decremento)( $p \leq 0.05$ ). En la médula externa disminuye de 304 a 178  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T. húmedo}$  (41%)( $p \leq 0.005$ ) y en la médula interna de 336 a 205  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T. húmedo}$  (39%)( $p \leq 0.05$ ). Después de la administración de indapamida la concentración de potasio en la corteza varía de 96 a 97  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T. húmedo}$  (1%)(N.S.). En la médula externa disminuye de 296 a 210  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T. húmedo}$  (29%)( $p \leq 0.005$ ) y en la médula interna disminuye de 175 a 131  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T. húmedo}$  (25%)(N.S.).  
 Graf 9 y 10.

Nótese que el furosemide produce cambios de importancia en la concentración de K en las tres porciones del tejido renal, en cambio, la indapamida solo produce cambio significativo a nivel de la médula externa.

La osmolaridad en la corteza renal permaneció sin cambio significativo después de la administración del furosemide, de 332  $\text{mOsm}/\text{gr.T. húmedo}$  a 327  $\text{mOsm}/\text{gr.T. húmedo}$ ; en la médula externa disminuyó de 601 a 441  $\text{mOsm}/\text{gr.T. húmedo}$  (27%)( $p \leq 0.005$ ) y en la médula interna disminuyó de 1044  $\text{mOsm}/\text{gr.T. húmedo}$  a 454  $\text{mOsm}/\text{gr.T. húmedo}$  (56%)( $p \leq 0.001$ ). Después de la administración de indapamida la osmolaridad en la corteza varió de 443 a 444  $\text{mOsm}/\text{gr.T. húmedo}$  (N.S.), en la médula externa de 780 a 574  $\text{mOsm}/\text{gr.T. húmedo}$  (26% de decremento)( $p \leq 0.05$ ) y en la médula interna de 1132 a 844  $\text{mOsm}/\text{gr.T. húmedo}$  (25%)( $p \leq 0.05$ ). Graf. 11 y 12.

## II.- VOLUMEN URINARIO , EXCRECION DE SODIO Y POTASIO.-

El volumen urinario en el grupo I varió de 0.048 ml/min en el período control a 0.045 ml/min en el experimental (6.7% de decremento) (N.S.). En el grupo II el volumen urinario aumentó de 0.041 ml/min a 0.472 ml/min después de dos horas de la administración de furosemide (91.3% de incremento) ( $p \leq 0.001$ ). En el grupo III el volumen urinario aumentó de 0.046 ml/min a 0.221 ml/min después de dos horas de la administración de la indanemida (79% de incremento) ( $p \leq 0.005$ ). En el grupo IV A el volumen en el período control fue de 0.027 ml/min y disminuyó a 0.022 ml/min en el experimental (18% de decremento) y en el grupo IV B disminuyó de 0.048 ml/min en el período control a 0.015 ml/min en el experimental (68.7% de decremento).

Figura 1.

La excreción urinaria de sodio en el grupo I o control varió de 1.55 uEq/min a 1.79 uEq/min ( 13% de incremento)(N.S.). En el grupo II el sodio urinario se incrementó de 2.7 uEq/min a 36.3 uEq/min en el período experimental (92.5% de incremento) ( $p \leq 0.001$ ). En el grupo III de 3.2 uEq/min a 35.3 uEq/min (91% de incremento) ( $p \leq 0.05$ ). En el grupo IV A de 1.18 uEq/min en el período control a 1.65 uEq/min en el experimental (28% de incremento), y en el grupo IV B de 0.52 uEq/min a 0.93 uEq/min (44 % incremento) Figura 2.

La excreción de potasio en el grupo I varió de 6.52 uEq/min a 6.98 uEq/min (6.5% de incremento)(N.S.). En el grupo II el potasio urinario aumentó de 9.38 uEq/min en el período control a 22.5 uEq/min en el período experimental (58% de incremento) ( $p \leq 0.001$ ). En el grupo III de 6.85 a 20.01 uEq/min en el período experimental (65% de incremento) ( $p \leq 0.001$ ). En el grupo IV A el potasio en el período control fue de 4.62 uEq/min y varió a 4.04 uEq/min en el experimental (12% de decremento) y en el grupo IV B varió de 4.85

uEq/min a 6.16 uEq/min (21% incremento) Figura 3.

Como se puede observar el efecto diurético, natriurético y kaliurético del furosemide fué similar a los ya reportados por Suki y Rector (25). En contraste con la indapomida, que a pesar de que el efecto natriurético fué similar al obtenido con el furosemide, el efecto diurético fué menor. En los grupos IV en que se utilizó además del diurético en estudio un bloqueador de la prostaglandina sintetasa (indometacina), se observó que el efecto diurético disminuyó en forma importante, no así la excreción de sodio que se incrementó aunque en menor proporción que en los grupos II y III.

### III.- CONCENTRACION PLASMÁTICA Y URINARIA DE PGE<sub>2</sub> Y PGF<sub>2α</sub> .-

En el grupo II la concentración de PGE<sub>2</sub> en la sangre de la vena renal disminuyó de 151 pg/ml en el período control a 84.8 pg/ml en el experimental (42% de decremento) (p 0.001). La concentración de ésta misma prostaglandina se incrementó en la orina de 0.261 ng/min a 4.47 ng/min en el período experimental (94.1% de incremento) (p 0.001). En el grupo III posteriormente a la administración de indapomida, la concentración de PGE<sub>2</sub> en la sangre de la vena renal disminuyó de 150.2 pg/ml en el período control a 112 pg/ml en el experimental (25% de decremento) (p 0.05) y la concentración de ésta misma prostaglandina se incrementó de 0.299 ng/min a 5.73 ng/min en el período experimental (94.7% de incremento) (p < 0.001)

#### Figura 4

La concentración de PGF<sub>2α</sub> en el grupo II disminuyó en la sangre de la vena renal de 343.8 pg/ml a 228.4 pg/ml (33.5% de decremento) (p 0.005) y se incrementó en la orina de 0.275 ng/min a 4.96 ng/min (94.4%) (p 0.001). En el grupo III esta misma prostaglandina disminuyó su concentración en la sangre de la vena renal de 504.5 pg/ml en el período control a 362 pg/ml en el experimental (28%) (p 0.005).



En cambio se incrementó su concentración urinaria de 1.62 ng/min en el control a 15.66 ng/min en el experimental (90%)(p 0.001). 15

El incremento en % de la excreción urinaria de Na, PGE2 y PGP2 $\alpha$  después de furosemide fué de 92.5%, 94.1% y 94.4% respectivamente, y después de la administración de indapamida de 91%, 94.7% y 90% respectivamente. Sin embargo, no se observó correlación estadística.

Como se puede observar también, la excreción urinaria de PGE2 y de PGP2 $\alpha$  fueron similares a las dos horas de administrado el furosemide o la indapamida.

#### IV.- CONCENTRACION DE PGE2 Y PGP2 $\alpha$ EN EL TEJIDO RENAL.-

En el grupo II la concentración de PGE2 en la corteza renal se incrementó de 498 pg/gr.T.húmedo a 540.4 pg/gr.T.húmedo (incremento de 7.8%) (p  $\leq$  0.01). En cambio, la concentración de esta misma prostaglandina disminuyó en la médula externa de 111.7 a 85.2 ng/gr. T.húmedo (decremento de 23.7%)( p 0.01). En la médula interna la PGE2 disminuyó de 544.3 a 442.3 ng/gr T.húmedo (40.7%)( p 0.001).

#### Cuadro # 13

En el grupo III la concentración de PGE2 en la corteza varió de 517.7 pg/gr.T.húmedo en el período control a 554.1 pg/gr.T.húmedo en el experimental (N.S.), sin embargo, la concentración de esta misma prostaglandina en la médula externa disminuyó de 112.1 a 77.8 ng/gr.T.húmedo (30.5% de decremento)(p  $\leq$  0.005). En la médula interna también disminuyó de 570.2 ng/gr.T.húmedo en el período control a 402.2 ng/gr.T.húmedo (29.4%)(p  $\leq$  0.005). Cuadro # 14

La concentración de PGP2 $\alpha$  en el grupo II a nivel de la corteza disminuyó de 3.79 ng/gr.T.húmedo en el período control a 3.57 ng/gr.T.húmedo en el experimental (N.S.). En la médula externa disminuyó de 71.5 a 53.6 ng/gr.T.húmedo (25%)(p  $\leq$  0.005), y en la médula interna disminuyó de 427 a 337 ng/gr.T.húmedo (21%)(p  $\leq$  0.005) Cuadro #

En el grupo III la PGV2a a nivel de la corteza se incrementó de 7.31 ng/gr.T.Húmedo en el período control a 8.01 ng/gr.T.Húmedo en el experimental (N.S.) , en la médula externa disminuyó de 80.1 ng/gr.T.Húmedo a 51.7 ng/gr.T.Húmedo (35.5%) ( p 0.001 ) , y en la médula interna de 431 a 303 ng/gr.T.Húmedo (29%) (p 0.001 )

Cuadro # 16

## GRUPO # 1

## UREA EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL VEHICULO

Perro #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA		
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
1	56	49	-7	136	140	+4	357	365	+8
2	27	29	+2	200	213	+13	937	881	-56
3	22	18	-4	217	191	-26	595	692	+97
4	57	53	-4	308	309	+1	1005	959	-46
5	21	18	-3	340	320	-20	1319	1346	+27
X	37	34	-3.2	240	234	-5.6	842	848	+6
	±18	±17	±3.2	±83	±77	±16	±373	±360	±59
			N.S.			N.S.			N.S.

## Cuadro # 2

## SODIO EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL VEHICULO uEq/yr T. húmedo.

Perro #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA		
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
1	145	121	-24	285	221	-64	351	289	-62
2	98	101	+3	356	354	-2	526	316	-210
3	91	94	+3	315	327	+12	356	357	+1
4	160	146	-14	668	650	-18	548	519	-29
5	70	58	-12	424	472	+48	599	581	-18
X	112	104	-8.8	409	404	-4.8	476	412	-64
	±38	±32	±11	±193	±163	±41	±114	±129	±24
			N.S.			N.S.			N.S.

## Cuadro # 3

## SODIO EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL VEHICULO uEq/yr T. seco.

Cuadro # 3

POTASIO EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL VEHICULO  $\mu\text{Eq}/\text{gr.T.M}^{\text{medo}}$ .

Perro/	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA		
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
1	128	111	- 17	194	131	-63	153	152	- 1
2	95	101	+ 6	137	147	+10	172	176	+ 4
3	64	60	- 4	177	172	- 5	128	106	-22
4	114	99	- 15	247	278	+31	90	99	+ 9
5	74	73	- 1	127	142	+15	115	137	+22
X	95	88	-6.2	176	174	-2.4	131	134	+ 2.8
	$\pm 26$	$\pm 21$	$\pm 9.6$	$\pm 48$	$\pm 60$	$\pm 36$	$\pm 31$	$\pm 32$	$\pm 16$
			N.S.			N.S.			N.S.

Cuadro # 4

OPACIDAD EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL VEHICULO  $\mu\text{Osm}/\text{gr.T.M}^{\text{medo}}$

Perro/	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA		
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
1	296	311	+15	660	607	-53	824	942	+118
2	324	304	-20	416	421	+ 5	828	825	- 3
3	285	299	+14	443	446	+ 3	864	837	- 27
4	388	388	0	725	742	+16	1377	1303	- 74
5	317	304	-13	618	615	- 3	1112	1081	- 31
X	322	321	-0.9	572	566	-6.4	1001	997	-3.4
	$\pm 40$	$\pm 37$	$\pm 15$	$\pm 136$	$\pm 132$	$\pm 26$	$\pm 241$	$\pm 199$	$\pm 72$
			N.S.			N.S.			N.S.

Cuadro # 5

UREA EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR  
INDAPANIDA

Perro # 1	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA			
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después		
1	30	23	- 7	263	65	-198	568	131	- 437	
2	34	29	- 4	394	165	-231	966	671	- 295	
3	24	23	- 1	732	404	-328	1075	721	-354	
4	20	18	- 2	167	85	- 82	520	121	- 399	
5	25	23	- 2	271	251	-20	818	472	- 346	
6	39	32	- 6	785	545	-240	1594	908	- 686	
7	22	22	- 0	240	227	- 12	1019	356	- 663	
X	28	24.6	-3.3	407	248	-158	937	482	- 454	
	±6	±4.9	±2.5	±248	±172	±121	±361	±301	± 156	
		p<0.05			p<0.05			p<0.001		

Cuadro # 6

UREA EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR  
FUROSEMIDA

Perro #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA			
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después		
1	19	17	-1.7	467	201	- 266	1527	681	- 846	
2	29	21	-7.4	166	85	- 81	1821	542	-1279	
3	21	20	-1.1	144	65	- 79	706	488	- 218	
4	27	24	-2.2	209	63	- 146	1422	776	- 646	
5	27	24	-2.2	287	99	- 187	1745	415	- 1330	
6	26	21	- 1.0	170	104	- 66	990	762	- 228	
7	25	26	+1.3	348	142	- 206	1682	411	-1270	
X	25	22	-2	255	108	- 147	1413	582	- 831	
	3.4	3.1	2.6	118	49	76	416	156	485	
		N.S.			p<0.005			p<0.005		

Cuadro #7

SODIO EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR  
INDAPAMIDA.  $\mu\text{Eq}/\text{gr. T. Húmedo}$

Ferro #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA		
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
1	87	92	+ 5	541	302	-239	343	250	-93
2	103	106	+ 3	589	344	-245	693	342	-351
3	91	100	+ 9	599	339	-260	510	404	-106
4	179	154	-25	689	586	-103	519	448	-71
5	96	89	- 7	558	401	-157	312	283	- 29
6	111	121	+ 10	743	410	-333	651	484	-167
7	73	97	+ 24	510	483	- 27	451	251	-200
X	105	108	+2.7	604	409	-194	497	351	-145
±	34	±23	±15	±83	±98	±83	±143	±95	±107
			N.S.			p<0.001			p<0.05

Cuadro # 8

SODIO EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR  
FURUSEMIDE.  $\mu\text{Eq}/\text{gr. T. Húmedo}$ .

Ferro #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA		
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
1	74	67	- 7	684	248	-436	714	341	-373
2	141	128	- 13	384	239	-155	1075	507	-568
3	79	81	+ 2	270	117	-153	427	205	-222
4	95	86	- 9	620	171	-449	931	523	-408
5	137	109	- 28	805	583	-222	979	611	-368
6	60	79	+ 19	500	287	-213	505	385	-120
7	70	56	- 14	526	338	-188	651	389	-262
X	94	86	-7.7	542	283	-259	654	423	-331
±	32	±24	±14	±179	±150	±127	±374	±134	±145
			N.S.			p<0.005			p<0.001

Cuadro # 9

POTASIO EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR  
INDAPAMIDA  $\mu\text{Eq}/\text{gr. T. H}\ddot{\text{m}}\text{edo}$

Perro #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA		
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
1	75	66	- 9	283	151	-132	91	85	- 5
2	107	86	- 21	295	160	-135	351	154	-197
3	92	100	+ 8	171	130	- 41	93	81	- 12
4	156	129	- 7	551	469	- 82	203	196	- 7
5	96	78	- 17	223	117	-106	52	47	- 11
6	95	114	+ 19	165	97	- 68	296	263	- 33
7	72	108	+ 36	388	348	- 40	139	90	- 49
X	96	97	-1.2	296	210	- 86	175	131	- 45
	$\pm 21$	$\pm 21$	$\pm 20$	$\pm 136$	$\pm 141$	$\pm 39$	$\pm 111$	$\pm 76$	$\pm 69$
			N.S.		$p \leq 0.005$			N.S.	

Cuadro # 10

POTASIO EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR  
FUROSEMIDE  $\mu\text{Eq}/\text{gr. T. H}\ddot{\text{m}}\text{edo}$

Perro #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA		
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
1	105	73	-32	392	188	- 204	403	184	-219
2	147	120	-27	194	149	- 45	309	223	- 86
3	88	83	- 5	178	85	- 93	182	91	- 91
4	94	82	-12	235	110	- 125	263	238	- 25
5	124	102	-22	537	330	- 207	677	349	-328
6	84	80	- 4	291	189	- 102	287	193	- 94
7	70	75	+ 5	301	200	- 101	236	159	- 77
X	101	87	-14	304	178	- 125	336	205	-131
	$\pm 26$	$\pm 17$	$\pm 13$	$\pm 125$	$\pm 79$	$\pm 60$	$\pm 164$	$\pm 79$	$\pm 104$
			$p \leq 0.05$		$p \leq 0.005$			$p \leq 0.05$	

Cuadro # 11

OSMOLARIDAD RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR INTAPAMIDA  
mOsm/gr.T.Húmedo

Perró #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA		MEDULA INTERNA			
	Antes	Después		Antes	Después	Antes	Después		
1	419	428	+ 9	762	527	-235	1230	623	-607
2	480	474	- 6	817	683	-134	1072	911	-161
3	432	436	+ 6	851	501	-350	1032	603	-229
4	463	481	+ 18	710	674	- 36	853	789	- 64
5	467	452	- 15	667	650	- 17	1043	843	-200
6	442	453	+ 9	975	483	-492	1536	959	-577
7	396	381	- 15	682	556	-126	1159	983	-176
X	443	444	0.85	780	574	-198	1132	844	-287
±	± 29	± 33	± 12	±109	± 96	± 172	±213	±122	± 214
			N.S.			p<0.05			p<0.05

Cuadro #12

OSMOLARIDAD RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR FUROSEMIDE  
mOsm/gr.T.Húmedo

Perró #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA		MEDULA INTERNA			
	Antes	Después		Antes	Después	Antes	Después		
1	322	335	+ 13	612	443	-169	1250	502	- 748
2	309	302	- 7	510	315	-195	962	395	- 569
3	355	332	- 22	458	277	-181	1027	403	- 624
4	344	355	+ 11	660	478	-182	1072	512	- 560
5	339	341	+ 2	597	508	- 89	914	418	- 496
6	318	291	- 27	782	406	- 376	847	420	- 427
7	337	333	- 4	594	450	-144	1240	532	- 708
X	332	327	-4.8	601	411	-190	1044	454	- 590
±	± 16	± 21	± 15	±104	±85	± 89	±155	±113	± 58
			N.S.			p<0.005			p<0.001



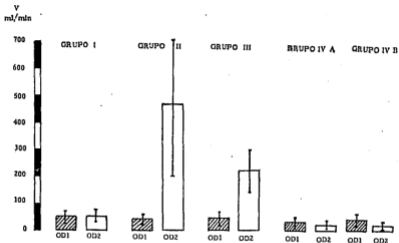


FIGURA # 1 : Volumen urinario de 25 perros (5 del grupo I ; 7 del grupo II ; 7 del grupo III ; 3 del grupo IV A y 3 del grupo IV B) . Nótese que el volumen urinario fue mayor después de la administración de furosemida (p 0.001) que de indapamida (p 0.05). En los grupos IV se observa desaparición de la acción diurética.

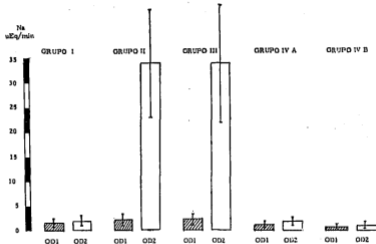


FIGURA # 2 : Excreción urinaria de sodio en los grupos I a IV . Existe un similar incremento en la excreción de sodio después de dos horas de administrado el furosemido (94.2%) que de indapamida ( 91%). En los grupos IV la excreción de sodio es menor.

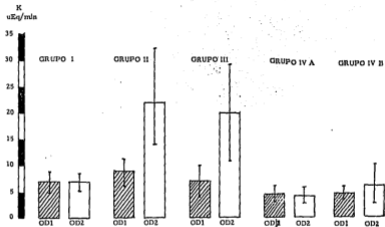


FIGURA # 3 Excreción urinaria de potasio. Existe un similar incremento en la excreción de potasio después de ferosemide como de indapamida (0,001). En el grupo IV A el efecto kaliúrdico no cambia en forma importante y en el IV B aumenta ligeramente.

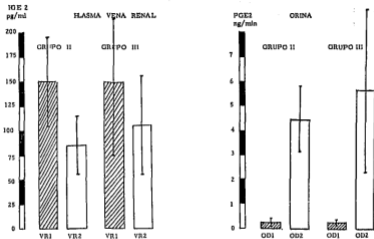


FIGURA # 4.- Concentración de PGE2 en la sangre de la vena renal antes y después de furosemido e indapamida y concentración de esta misma prostaglandina en la orina después de furosemido e indapamida. Se observa una similar disminución en la sangre de la vena renal y un notable incremento en la excreción urinaria.

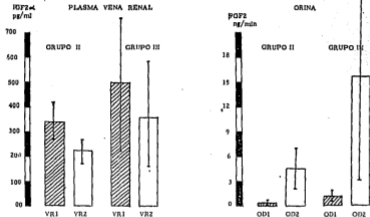


FIGURA # 5 ; Concentración de PGF2 $\alpha$  en la sangre de la vena renal antes y después de administrar furosemida e indapamida ; y concentración de esta misma prostaglandina en la orina después de estos dos medicamentos . También se observa una similar disminución en la concentración de PGF2 en la sangre de la vena renal y un notable incremento en la excreción urinaria.

Cuadro # 13

PGP2 EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR FUROSEMIDE  
mg/gr.T.Húmedo

Perro #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA		
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
1	3.33	3.67	+0.3	100	95	- 4	416	392	- 23
2	3.50	3.40	-0.1	85	65	-20	472	382	- 90
3	4.10	3.90	-0.2	67	52	-17	430	325	-105
4	3.60	3.38	-0.2	76	59	- 7	483	362	-121
5	3.80	3.21	-0.5	22	15	- 7	452	380	- 72
6	4.05	3.95	-0.1	58	37	-21	465	315	-150
7	4.21	3.51	-0.7	92	51	-40	270	205	- 65
X	3.79	3.57	-0.2	71	53	-16	426	337	- 89
	± 0.334	± 0.277	± 0.3	± 26	± 24	± 12	± 72	± 65	± 41
			N.S.			p ≤ 0.005			p ≤ 0.005

Cuadro # 14

PGP2 EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR INDAPANIDA  
mg/gr.T.Húmedo

Perro #	CORTEZA			MEDULA EXTERNA			MEDULA INTERNA		
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
1	100	12	+2.3	127	100	-27	531	272	-259
2	12	12	0	96	51	-45	532	401	-131
3	7	8	+1	77	41	-35	422	318	-104
4	6	6	0	56	31	-24	461	325	-136
5	6	6	0	68	42	-26	447	335	-114
6	5	5	0	52	35	-16	328	249	- 79
7	4	5	1	84	61	-23	295	227	- 69
X	7.3	8	0.7	80	51	28	431	303	-127
	± 3.0	± 3	± 0.8	± 25	± 23	± 9	± 92	± 59	± 63
			N.S.			p ≤ 0.001			p ≤ 0.001

Cuadro # 15

## PGE2 EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR FUROSEMIDE

Perro #	CORTEZA pg/gr.T.H			MEDULA EXTERNA ng/gr.T.H			MEDULA INTERNA ng/gr.T.H.				
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después			
1	875	976	+101	167	143	-23	657	623	-32		
2	625	692	+ 67	122	81	-40	525	405	-120		
3	435	475	+ 40	141	92	-48	615	465	-150		
4	542	582	+ 40	157	115	-42	495	371	-124		
5	353	450	+ 97	29	29	0	674	564	-110		
6	422	465	+ 43	89	65	-24	485	341	-143		
7	240	353	+113	77	71	- 6	365	323	- 41		
X	499	540	+ 71	111.7	85	-26	544	442	-102		
	± 207	± 88	± 31	± 49	± 36	± 18	± 110	± 114	± 47		
		p < 0.01				p < 0.01				p < 0.001	

Cuadro # 16

## PGE2 EN EL TEJIDO RENAL ANTES Y DESPUES DE ADMINISTRAR INDAPAMIDA

Perro #	CORTEZA pg/gr.T.H			MEDULA EXTERNA ng/gr.T.H			MEDULA INTERNA ng/gr.T.H.				
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después			
1	614	561	- 53	39	16	-23	555	206	-349		
2	870	909	+ 39	82	73	- 9	838	664	-174		
3	522	595	+ 73	135	92	-43	635	422	-213		
4	453	522	+ 69	148	99	-48	571	398	-173		
5	374	415	+ 41	127	81	-46	545	417	-128		
6	369	392	+ 23	98	61	-36	462	367	- 95		
7	422	485	+ 63	156	122	-34	385	341	- 44		
X	517	554	+ 36	112	77.8	-34	570	402	-168		
	± 177	± 172	± 43	± 41	± 33	± 13	± 143	± 136	± 97		
		N.S.				p < 0.005				p < 0.005	

DISCUSION

Nuestros resultados demuestran claramente que la indapamida produce cambios importantes en la osmolaridad renal, debido a alteraciones en la concentración de sodio, potasio y urea. Sin embargo, como ya se ha señalado, son de menor intensidad que las producidas por el furosemide. Es necesario anotar también que las concentraciones de sodio y potasio disminuyeron en una forma más significativa a nivel de la médula externa que interna.

Estudios de depuración de agua libre, depuración osmolar y  $T^C H_2O$  realizados en humanos por Orenti et al (11) y por Laubie y Schmit (12) en perros, para determinar el sitio de la acción diurética, natriurética y kaliurética de la indanemida, han reportado que es en el segmento proximal del túbulo contorneado distal. Nosotros mediante un modelo experimental diferente podemos concluir, a través de nuestros resultados, que la indapamida tiene acción a nivel del asa de Henle, tanto en la porción correspondiente a la médula externa como en la médula interna. Sin embargo, no descartamos que ejerza una acción diurética y natriurética en la porción proximal del túbulo contorneado distal.

Goodyer y Jarper reportaron que las alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo renal y/o filtración glomerular podrían mediar los cambios en la excreción urinaria de sodio y de agua. (27). Ha sido demostrado por varios investigadores (28,29) que el furosemide y el ácido etacrínico a diferencia de otros diuréticos, producen una redistribución del flujo sanguíneo renal hacia los nefrones corticales internos, aunque no se conoce hasta la fecha si éstas alteraciones son las responsables del potente efecto diurético y natriurético de éstos medicamentos.



Las prostaglandinas E2, P2 y la A son sintetizadas en las células epiteliales de los conductos colectores y en la capila renal (30). Tienen una acción únicamente local porque son destruidas a su paso por el glomérulo (40) y se ha reportado que cuando son inyectadas en la arteria renal pueden causar alteraciones en la hemodinámica renal semejantes a las que produce el furosemida (35). Sin embargo, la dosis inyectada fue muy superior a las que fisiológicamente produce el riñón.

Algunos investigadores se han planteado la pregunta de si las prostaglandinas participan en alguna forma en la acción diurética y natriurética del furosemida y ácido etacrínico (28). La búsqueda de éste probable mecanismo de acción ha producido varios resultados contradictorios que ya hemos señalado en la introducción de éste trabajo.

Nuestros resultados demuestran que tanto el furosemida como la indapamida producen una acción natriurética y kaliurética similar. Sin embargo, el efecto diurético es diferente, siendo mayor con la administración de furosemida que de indapamida. Este fenómeno probablemente se deba a que el furosemida produce una acción más enérgica sobre la osmolaridad renal que la indapamida.

Un dato sobresaliente en los resultados obtenidos es el bloqueo del efecto diurético, natriurético y kaliurético de la indapamida y el furosemida producido por la indometacina. A través de estos datos podemos concluir aunque en una forma indirecta que las prostaglandinas en alguna forma son las responsables del efecto diurético y natriurético de los dos medicamentos en estudio, ya que al bloquear su síntesis, disminuyen casi por completo sus efectos. Sin embargo, es necesario señalar que éstos resultados son aún pro-

liminares , por lo que es necesario , primero aumentar el número de animales de experimentación y segundo realizar las determinaciones de la concentración de las prostaglandinas séricas , urinarias y en tejido renal del grupo IV A y B que no han sido reportadas en éste trabajo.

La concentración urinaria de las dos prostaglandinas en el grupo II y III aumentó en una proporción mayor con respecto a su disminución en la sangre de la vena renal . Esto hace suponer , como previamente ha sido reportado por Ferreira y Vane ( 46) , que el furosemide y el ácido etacrínico son sustancias que aumentan la síntesis de prostaglandinas en el tejido renal . Por otra parte , observamos que existió un similar incremento entre la excreción urinaria de sodio , agua y las prostaglandinas E y F a las dos horas de la administración de los diuréticos , sin embargo no pudimos establecer una correlación estadística entre estas . Estos datos son diferentes a los reportados por Oliv et al (38) , cuyos resultados demuestran que las dos prostaglandinas tienen efectos diferentes después de la administración del furosemide . Estos investigadores concluyeron que la PGE<sub>2</sub> está involucrada en la acción diurética del furosemide mientras que la PGF<sub>2α</sub> es la que regula el mecanismo de conservación de sodio y agua en el riñón del conejo . Nuestros resultados no muestran una respuesta diferente en la excreción de las dos prostaglandinas y por lo tanto es posible que ambas produzcan una acción diurética y natriurética similar.

Con éste modelo experimental hemos podido observar claramente los cambios que se producen en la concentración de éstas prostaglandinas en las diferentes porciones del tejido renal después de administrar los medicamentos en estudio . Se observa que a diferencia de la PGE<sub>2</sub> , la prostaglandina E<sub>2</sub> aumenta su concentración en

forma significativa a nivel de la corteza renal después de la administración de furosemida. Esto no sucede concurritivamente a la administración de indometacina. Larson y Anppard en estudios en riñón de conejo han demostrado que los niveles de la principal enzima metabolizadora de las prostaglandinas, la 15 hidroxi prostaglandin deshidrogenasa, son 10 veces mayores en la corteza que en la médula y solamente cantidades muy pequeñas de prostaglandina E y F están presentes en la corteza. Nuestros resultados concuerdan con los de Larson y Anppard, sin embargo, el furosemida aumenta la concentración de la PGE<sub>2</sub> en la corteza, lo cual puede ser secundario a que éste medicamento bloquea la enzima reductora de la PGE<sub>2</sub> como ha sido demostrado en estudios experimentales "in vitro" (47). Es posible que éste efecto sea selectivo entre la PGE<sub>2</sub> y el furosemida ya que no obtuvimos resultados similares con la indometacina.

En la médula externa e interna se observó una disminución significativa de la concentración de las dos prostaglandinas en los grupos II y III. Además éste efecto al aumento en su concentración en la orina y su disminución en la sangre de la vena renal, sugieren que éstas prostaglandinas son movilizadas a la orina disminuyendo su concentración en los sitios habituales de producción.

Todos estos datos en conjunto, más el hecho de que se observó una disminución en la acción diurética y natriurética del furosemida e indometacina cuando se emplearon bloqueadores de las prostaglandinas, nos hacen suponer, al igual que Frolich y Patak, que las prostaglandinas intervienen en una forma muy importante en la acción diurética y natriurética del furosemida. También podemos señalar que en el caso de la indometacina, su acción diurética y natriurética probablemente está mediada por las prostaglandinas renales.

No podemos establecer si el mecanismo de ésta acción está mediado por vasodilatación , que es una de las propiedades de las prostaglandinas (26,32) o si es a través de una acción inhibitoria del transporte activo de cloro en la porción ascendente del asa de Henle , como ha sido demostrado en estudios "in vitro" por Kokko et al (18).

Por último cabe señalar , que si las prostaglandinas participan en la acción diurética y natriurética de la indanazida , estas sustancias probablemente produzcan cambios en la hemodinámica renal , como sucede con el furosemida (33).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Reineck, F., Stein, P.H.: The effect of diuresis on the kidney. (Brenner, H.A y Rector, F.C.Jr., editores) W.B. Saunders Co. Philadelphia .N.Y.1981 ,pp 1097.
- 2.- Vopel, A.: The discovery of the organic mercurial diuretics. *Am.Heart.J.* 39:861,1950.
- 3.- Schwartz, A.: Today's diuretics: a pharmacologic and clinical review . *Nephrology for the practicing physician* .1976 pp 3-5.
- 4.- Burg, N., Stoner, L.: Renal tubular chloride transport and the mode of action of some diuretics . In *Renal Physiology* (Bar & Stoner ,editores) 1979.pp 37-45.
- 5.- Kunsu ,R.T., Weller, D.R., and Kirkendal, V.W.: Differences in the acute effects of furosemide and ethacrynic acid in the man . *J.Lab.Clin.Med.* 71:654,1968.
- 6.- Goldfarb, M., Mc Curdy, F.K., Flatz, E.L.: Effect of ethacrynic acid on renal diluting and concentration mechanisms .Evidence for site of action in loop of Henle . *J.Clin.Invest.* 43:201 ,1964.
- 7.- Inai, N., and Kokko, J.P.: Sodium chloride , urea and water transport in thin ascending limb of henle .Generation of osmotic gradient by passive diffusion of solutes . *J.Clin.Invest.* 53,393, 1974.
- 8.- Beregi, L.G.: Antihypertensive and natriuretic properties of the indoline and iso-indoline series . *Curr.Med.Res.Opin.*1977 ,5 Supnl 1-3.
- 9.- Forman, B.L.: Studies on the metabolic effects of indanamide in the rat and mouse . *Curr.Med.Res.Opin.*1977,5 Supnl 1,33.
- 10.-Fernandez, R., Martinez, E., Fiorentini, R., et al.: The antihypertensive effects of indanamide in low doses . *Curr.Med.Res.Opin.*1977 5 Supnl 1-3.

- 11.- Onesti,G., Pitone,J., Lowenthal.,et al.: Studies on the natriuretic effect and site of action on indapamide . *Curr.Med.Res. Opin.*1977,5,Suppl 1 , 83.
- 12.- Laubie,M.,Schmitt,H.: Comparison of the hemodynamic and autonomic effects of furosemide and indapamide , and localization of the natriuretic action of indapamide. *Curr.Med.Res.Opin.*, 1977,5 Suppl 1,89.
- 13.- Patak,R.? Rosenblantt,S., Fadem,S.,et al.: Diuretic induced changes in the renal prostaglandin E excretion .Abstract VII International Congress of Nephrology. 8-12,1978.
- 14.- Stein,J.H.,Lameire,M.H and Early,L.E.: Renal hemodynamic factors in the regulation of sodium excretion .In *the Physiology of membrane disorders. (Andriole T.E.,Hoffman,J .EES) Plenum Press.N.Y. 1978* pp739.
- 15.- Frollich,J., Hollifield,J.,Wilkinson,G.: Effect of indometacin on furosemide stimulated renin and sodio excretion. *Act.of the 48 th Scientific Sessions.*II-99:338 ,1978.Montreal.
- 16.-Patak,R.V., Mookerjee,B.k.,Bentzel,C.J.,et al.: Antagonism of the effects of furosemide by indometacin in normal and hypertensive man . *Prostaglandins.*10:649-659.1975.
- 17.- Bailie,M.D.,Crosslan,E.,Hook,J.B.: Natriuretic effects of furosemide after inhibition of prostaglandin syntetase . *The J.of Pharm. and Exp.Therap.* 199:469-76 , 1976.
- 18.- klar,S.,Bourgoignie,J.,Yates,J.: Effect on ethacrynic acid and furosemide on renal metabolism . *Excerpta medica Amstordam* 1973 , pp:241.
- 19.- Work,J., Baehler,H.W.,Kotchen,T.A.,et al.: Effects of prostaglandin inhibition on sodium chloride reabsorption in the di-

- luting segment of the conscious dog . *Kidney Int.* 17:24-30,1980.
- 20.- Gross,J.H., Bartter,F.: Effects of prostaglandins E<sub>1</sub> , A<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> on renal handling of sol and water . *Av.J.Physiol.* 225.1:218-224.1973.
- 21.- Fine,G.L.,Trizna,V.: Influence of prostaglandins on sodium transport of isolated medullary segments . *Am.J.Physiol* 232 (4).F 383-390,1970.
- 22.- Appelboom ,W.A.,Brodsky A., and Scott,W.W.: Effect of osmotic diuresis on intrarenal solutes in diabetes insipidus and hyponatremia. *Am.J.Physiol.*268:38 , 1965.
- 23.- Johannes,V.,Appelboom,TH.,BrodskyA.,et al.: The freezing point depression of mammalian tissues after sudden heating in boiling distilled water. *J.Gen.Physiol*, Vol 41 ,No 6 , 1958.
- 24.- Dirks,J.H., Cirkens,W.J.,Berliner,R.W.: Microanure study of the effect of various diuretics on sodium reabsorption by the proximal tubule on the dog . *J.Clin.Invest.*45:1875 ,1976.
- 25.- Suki,W.,Sector,P.C., and Seldin.: The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J.Clin.Invest.* 43:1458,1965.
- 26.- Lonipro,A.J.,Itzkovitz,M.D.,Crowshan,K.,McGriff,J.C.: Dependency of renal blood flow on prostaglandin synthesis in the dog. *Cir.Res.*Vol XXXVII,12,1973.
- 27.- Goodyer,A.V.,Jaeger,C.A.: Renal response to non-shocking hemorrhage . Role of autonomic nervous system and the renal circulation . *Am.J.Physiol.* 180:69,1950.
- 28.- Hook,J.B., Enlie,K.D.: Release of vasoactive materials from the kidney by diuretics. *The J. of Clin.Pharm.* Oct. 673-680. 1977.

- 29.- Hook, J.B., Blatt, A.H., Brody, M.J.: Effect of several osmuretic agents on renal hemodynamics . *The J. of Pharm. Therap.* 154:667-673 , 1966.
- 30.- Lee, J.B., Patak, R., Mokerjee, B.K.: Renal prostaglandins and the regulation of blood pressure and sodium and water homeostasis. *Am. J. Med* 60: 798-816 , 1976.
- 31.- Kraser, H.J., Glanzer, K., Dusing, R.: Role of prostaglandins in the regulation of renal water excretion . *Kidney Inter.* 19:851-859 , 1981.
- 32.- Lee, J.B.: Hypertension , natriuresis and the renomedullary prostaglandins : Overview . *Prostaglandins* 3 :551-579 , 1973.
- 33.- Cinabroni, G., Pugliese, P., Cinotti, G.A.: Characterization of furosemide induced activation of the renal prostaglandin system. *Eur. J. of Pharm.* 60:181-187. 1979.
- 34.- Frollich, J.C., Wilson, T.W., Sweetman, B.J., et al.: Urinary prostaglandins : Identification and origin . *The J. of Clin. Invest.* 55:573-770 . 1975.
- 35.- Anderson, J.H., Berl, T., McDonald, K.M.: Prostaglandins: Effects on blood pressure , renal blood flow , sodium and water excretion . *Kidney Inter.* 10:205-215 , 1976.
- 36.- Anggard, E., Oliv, E.: Formation and metabolism of prostaglandins in the kidney . *Kidney Inter.* 19:771-780 . 1981.
- 37.- Webe, F.C., Scherer, B., Larsson, C.: Increase of the arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandin and renin release. *Eur. J. of Pharm.* 41:329-332 . 1977.
- 38.- Oliv, E., Anggard, E.: Different effects of furosemide on urinary excretion of prostaglandin E2 and P2 ox in rabbits . *Act. Physiol. Scand.* 105: 367-375. 1979.
- 39.- Lee, J.B., McGriff, J., Hartmunt, M.L., et al.: Prostaglandin A1: Antihypertensive and renal effects. *Ann of Inter. Med.* 74:703-710. 1971.



- 40.- Niederhauser, P.J., Piper, J.P., Robinson, C., et al.: Deposition of prostaglandins in the human pulmonary circulation. *Thorax*, 31, 713. 1976.
- 41.- Floer, R.J.: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Phar. Rev.* 26, 33-67. 1974.
- 42.- Ganguli, M., Tobien, L., Azar, S., et al.: Evidence that prostaglandin synthesis inhibitors increase the concentration of sodium and chloride in rat medulla. *Cir. Res.* 40, Supp 1, 1977.
- 43.- Altshuler, P., Klar, S., Rosenbaum, R., Slatopolsky, E.: Effects of inhibitors of prostaglandin synthesis on renal sodium excretion in normal dogs with decreased renal mass. *Am. J. Physiol.* 235 (4), P 338-334. 1978.
- 44.- Grebow, P., Johnston, M., Mellet, J.R.: Indapamide: Measurement by a fluorescence assay. *Curr. Med. Res. Opin.* 1977, 5 Suppl 1, 9.
- 45.- Furnan, B.L.: Studies on the metabolic effects of indapamide in the rat and mouse. *Curr. Med. Res. Opin.* 1977, 5 Suppl 1, 33.
- 46.- Ferroira, S.H., Vane, J.R.: Prostaglandins; their disappearance from and release into circulation. *Nature* 216: 868, 1969.
- 47.- Stone, W.J., Hart, W.: Inhibition of renal PGE<sub>2</sub>-9-ketoreductase by diuretics. *Prostaglandins* 12:197-207, 1976.
- 48.- Vander, A.J., Carlson, J.: Mechanism of the effect of furosemide on renin secretion in anesthetized dogs. *Cir. Res.* 15:145-153, 1969.
- 49.- Abe, K., Yasuima, M., Cheibal, L., et al.: Effect of furosemide on urinary excretion prostaglandin E in normal volunteers and patients with essential hypertension. *Prostaglandins* 14:513, 1977.
- 50.- Lee, J.E., Crowshaw, B.H., Takman, B.H., et al.: The identification of prostaglandins E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> and A<sub>2</sub> from rabbit kidney medulla. *Biochemical J.* 105:1251, 1967.

- 51.- Kierchenbour, M.A., White, N., Stein, J.H., et al.: Redistribution of renal cortical blood flow during inhibition of prostaglandin synthetase. *Am.J. of Physiol* 227: R01-R05, 1974.
- 52.- Johnston, P.A., Battelana, C.A., Lacy, F., et al.: Evidence for a concentration gradient favoring outward movement of sodium in the thin loop of Henle. *J.Clin.Invest.* 59: 234, 1977.
- 53.- Rocha, A.S., Kokko, J.P.: Sodium chloride and water transport in the medullary thick ascending limb of henle. Evidence for active Chloride transport. *J.Clin.Invest.* 52: 612, 1973.