

DETERMINACION URINARIA DE PROSTAGLANDINAS E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) POR RADIO  
INMUNOANALISIS (RIA) EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA -  
PROGRESIVA (ESP).

QBP. Pilar Ramirez Puebla, Dra. Ma Luisa Erbesd López, -  
QFB. Guadalupe Mares Gómez, Dr. Gilberto Recinos Mijangos, -  
Dra. Alicia Graef Sánchez, Dr. Rogelio Guadarrama Suárez, -  
Dr. Carlos Lavallo Montalvo. Deptos. de Medicina Nuclear, Nefro-  
logía y Reumatología. H.E.C.M.R.

INTRODUCCION:

Las prostaglandinas son substancias identificadas por primera vez en 1930 (1) recibiendo este nombre porque se consideraba - que eran sintetizadas exclusivamente por la glándula prostática, posteriormente se demostró que diferentes tejidos del organismo son capaces de producirlas.

En 1960 Isa (2) describió que los extractos de médula renal - inducen vasodilatación y natriuresis. Estos extractos posteriormente se identificaron como prostaglandinas de la serie E y A y numerosos estudios en animales y humanos han confirmado que - la infusión de PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGA<sub>1</sub>, PGA<sub>2</sub>, incrementan el flujo sanguíneo renal, el volumen urinario y la excreción de sodio (3) - en contraste con la PGF<sub>2</sub> que es un vasoconstrictor e incrementa la excreción de sodio solamente a concentraciones muy elevadas.

La medición de PGE<sub>2</sub> en orina refleja la síntesis renal de la - misma; se ha identificado que el flujo urinario es el mayor regulador de la excreción de PGE<sub>2</sub> en el hombre y en el perro, factor cuya influencia es tan determinante que puede evitar la observación de cambios de PGE<sub>2</sub>, en relación con el balance metabólico de sodio.

En la Tabla No.1 señalamos los sitios de síntesis renal de  $PGE_2$  y los efectos descritos en la literatura. Pueden notarse que las acciones mas relevantes son sobre la liberación de renina, flujo sanguíneo renal, reabsorción de sodio y agua.

Sitio	Acción
Arterias renales	Incremento del flujo plasmático renal.
Arteriolas glomerulares.	Modula la filtración glomerular y la liberación del APR.
Asa de Henle	Inhíbe la reabsorción de cloro y sodio
Células intersticiales renales	Origen de prostaglandinas al Asa de Henle
Túbulo colector (cortical)	Inhíbe la reabsorción de sodio
Túbulo colector (cortical y medular)	Eloquea la reabsorción de agua provocada por la hormona antidiurética

TABLA No. 1 SITIOS DE SINTESIS RENAL DE  $PGE_2$ , Y EFECTOS PROPUESTOS SOBRE EL BALANCE DE ELECTROLITOS.

Se han utilizado 5 métodos para cuantificar prostaglandinas en líquidos fisiológicos: Bioensayo, Cromatografía, Receptores - Espectrometría de masa y Radioinmunoanálisis. En este estudio se decidió determinar la  $PGE_2$ , por RIA debido a su gran sensibilidad, costo y recursos técnicos que se encuentran a nuestro alcance.

Se denomina esclerosis sistémica progresiva (ESP) o esclerodermia a una enfermedad, de etiología desconocida, que afecta el tejido conectivo y vasos sanguíneos. Los hallazgos clínicos mas frecuentes son: cambios en la piel, consistentes en engrosamiento, eritema, hipopigmentación y en otras zonas hiperpigmentación, así como fenómeno de Raynaud; los órganos mas afectados son: corazón, pulmón y riñón y el aparato digestivo (4).

La incidencia de afección renal, desde el punto de vista clínico, es variable reportándose desde 1.5% hasta 97%, ello obedece, a que no existe uniformidad en los criterios de detección. Por otra parte, la lesión renal histopatológica, se encuentra practicamente en todos los casos con ESP, a los que se les practica autopsia por otra parte, se ha establecido que la insuficiencia renal es causa de muerte en el 20% de los sujetos afectados por la ESP.

El daño renal clínico, es un evento temprano en ESP, que puede ocurrir dentro de los tres primeros años de haber aparecido los primeros síntomas o signos de la enfermedad, si bien existen casos en que el padecimiento se presenta hasta una década posterior a la aparición de datos de ESP. Los hallazgos que establecen el diagnóstico de afección renal son: Hipertensión arterial, síndrome urémico, proteinuria o hematuria microscópica, elevación de elementos azoados en sangre, disminución de la depuración creatinina y del flujo plasmático renal. En estudios recientes, se ha considerado como un signo de mal pronóstico la elevación de los niveles de actividad plasmática de renina (APR), cuando se asocia a elevación de la presión arterial.

Las lesiones histopatológicas renales mas frecuentes en ESP se observan en los vasos sanguíneos, fundamentalmente arterias interlobulares y arteriolas aferentes, con engrosamiento concentrico

de la íntima que disminuye la luz de los vasos, se puede presentar necrosis fibrinoide en la pared de las arteriolas; los glomérulos pueden mostrar engrosamiento de las asas capilares, proliferación extracapilar, generalmente el daño glomerular es focal. Los túbulos y el intersticio renal se dañan proporcionalmente al grado de lesión vascular y el compromiso glomerular, los tubos sufren atrofia, aplanamiento del epitelio y dilatación, el intersticio puede verse infiltrado por células inflamatorias y fibrosis, o mostrar edema. Se puede observar hipertrofía del aparato yuxtglomerular (5) (6)

#### ANTECEDENTES DE ESTUDIO.

En un trabajo previo de nuestro grupo (7) se estudiaron 12 pacientes con ESP en los que el protocolo de estudio permitió llegar a las siguientes conclusiones:

- a) Existe hipotensión arterial en el 40% de la población con ESP
- b) Se encontró elevación de actividad plasmática de renina (APR) en pacientes con presión arterial normal o hipotensos.
- c) Se detectó incapacidad para concentrar la orina ante prueba de deshidratación en el 50% de los enfermos.
- d) Se demostró acidosis tubular renal incompleto en el 25% de los pacientes. Por los datos anteriores se sospechó que el 50% de los pacientes pudiesen cursar con síndrome de Bartter (8) incompleto.

Por otra parte se ha descrito que en el síndrome de Bartter se encuentra elevación de APR, aldosterona y prostaglandina A así como  $PGE_2$  y  $PGF_2$  (9).

Si bien en un reporte de Oliver (10) no se encontró alteración en excreción urinaria de  $PGE_2$  por RIA, a pesar de elevación de APR en sujetos normotensos pensamos que es conveniente caractere

rizar la excreción urinaria de  $PGE_2$  en nuestros pacientes tanto con APR elevada como normal; ya que en la población estudiada existen evidencias de daño tubular que hacían más factible la posibilidad de síndrome de Bartter en el cual si existe aumento en la eliminación urinaria de prostaglandina.

**OBJETIVOS:**

- 1 Establecer los valores de eliminación urinaria de  $PGE_2$  en sujetos normales, en nuestro medio y en pacientes con ESP.
- 2 Definir la relación existente entre la excreción de  $PGE_2$  APR, aldosterona y volumen urinario.
- 3 Caracterizar la excreción de  $PGE_2$ , en pacientes con ESP los cuales previamente fueron estudiados con alteraciones en pruebas de funcionamiento tubular renal (Pruebas de concentración y de acidificación urinaria máximas).
- 4 Conocer la relación entre hormonas vasoactivas: APR (vasoconstrictor) y  $PGE_2$  (vasodilatador) así como con la excreción urinaria de sodio y los niveles séricos de aldosterona.

**HIPOTESIS:**

- A No hay diferencias significativas en la eliminación urinaria del  $PGE_2$  entre los pacientes con ESP y el grupo control, en nuestra orina de 24 hrs.
- B No hay diferencias en la eliminación de  $PGE_2$  en el inter

valo diurno y nocturno en pacientes con ESP ni en los sujetos control.

C No hay correlación lineal entre la eliminación de  $PGE_2$  en orina, excreción urinaria de sodio APR y aldosterona.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 4 pacientes del sexo femenino con ESP con una edad  $\bar{x} = 47 \pm 11.88$  años y 1 paciente del sexo masculino de 42 años; el grupo control normal estuvo constituido por 7 sujetos: 3 mujeres con una edad  $\bar{x} = 34.67 \pm 2.3$  años y 4 hombres con una edad de  $\bar{x} \pm 30.25 \pm 2.1$  años.

P	Presión Arterial mmHg.	Concentración Máxima Urinaria	A <sup>n</sup>	F.P.R.	V.S.T.
1	↑ TA 220/110	934 mosm.	N***	492	4,665
2	↓ TA 80/50	604 "	A**	358	3 078
3	= TA 109/70	1,177 "	N***	447	4 676
4	= TA 104/74	1,070 "	N***	537	- ---
5 *	↑ TA 170/110	1,172 "	N***	353	1 924
$\bar{x}$	136.6/82.8	$\bar{x}$ 991.4		$\bar{x}$ 437	$\bar{x}$ 3 585
S $\bar{y} \pm$	25.59/11.82	S $\bar{y}$ 106.45		S $\bar{y}$ 36.3	S $\bar{y}$ 36.3

- \*. Paciente masculino
- \*\* Anormal
- \*\*\* Normal
- \* Acidificación

En la tabla anterior se anotan los valores de la presión arterial al inicio del estudio obsérvese que el paciente 1 y 5 son hipertensos la paciente 2 hipotensa y el 3 y 4 normotensos; en la siguiente columna los valores de concentración urinaria -- máxima obtenidos en el estudio previo (7) nótese como la paciente número 2 fué incapaz para concentrar maximamente la orina ya que únicamente elevó la osmolaridad urinaria a 604mosm. los otros pacientes son normales en capacidad de concentración urinaria. En la siguiente columna se observa como la paciente número 2 presenta una incapacidad para acidificar la orina. El flujo plasmático renal se encontró disminuído en el paciente número 5 de acuerdo a la superficie corporal, lo mismo; accu-  
teció para el volúmen sanguíneo total en este enfermo es decir estan disminuídos ambos parámetros.

PROTOKOLO DE ESTUDIO : A todos los pacientes se les administró una dieta fija de 2500 calorías, 70 g.de proteínas, 100 meq de sodio y 70 meq de potasio y libre en líquidos durante el estudio. Dos semanas previas a la obtención de las muestras se suspendieron medicamentos, así mismo dos días antes se abstuvieron de relaciones sexuales.

A todos los pacientes se les practicaron los siguientes análisis:

- 1 Depuración de creatinina en orina de 24 hrs, sodio, potasio y  $\text{NaHCO}_3$  en suero, exámen general de orina y urocultivo.
- 2 Determinación de  $\text{PGE}_2$  en orina de 24 hrs de 6 AM á 6 AM. Cuantificación de  $\text{PGE}_2$  en orina nocturna de 0-8 AM (Matutino), de 8 á 16 PM (Vespertino) y de 16 á 24 PM (Nocturno). Además de determinación de  $\text{PGE}_2$  diurna de 8 AM á 20 PM y nocturna de 20PM á 8 AM.

- 3 Se midió APR de 4 hrs de actividad en posición ortostática. La sangre fué tomada en tubos que contenían EDTA y previamente enfriados.
- 4 Se determinó aldosterona en suero, en actividad.
- 5 La excreción urinaria de sodio se cuantificó en las mismas muestras de orina que se obtuvieron para la cuantificación de  $PGE_2$  en orina de 24 hrs

A los 7 sujetos del grupo control se les practicaron los siguientes análisis:

- Determinación de  $PGE_2$  en orina de 24 hrs y determinación de  $PGE_2$  en orina nocturna de 0 a 8 AM, matutina de 8 AM, a 16 PM y vespertina de 16 PM a 24 PM. En 4 sujetos control se cuantificó  $PGE_2$  diurna de 8 AM a 8 PM y nocturna de 8 PM a 8 AM.
- APR en actividad en ortostatismo.
- Aldosterona en suero, en actividad
- Excreción urinaria de sodio de 24 hrs.

#### PROCEDIMIENTOS ANALITICOS:

- 1 - RIA para cuantificación de  $PGE_2$ ; se descongelaron las muestras de  $-70^{\circ}C$  a  $-20^{\circ}C$  en 12 hrs, posteriormente en refrigerador a  $4^{\circ}C$ .

A las muestras de orina se les aplicó el procedimiento de extracción: 1 ml de orina se acidificó a pH 4 con HCl 0.01N y se extrajo con 2 ml de cloroformo (ll) por 5 min. se agitó fuertemente, se centrifugó 10 min. a 3000 rpm. a  $4^{\circ}C$



para separar las fases; para obtener un mayor rendimiento se repitió el procedimiento 2 veces. La fase orgánica obtenida se evaporó a  $EM$  de  $37^{\circ}C$  bajo corriente de aire y se reconstruyó con 4 ml. de buffer.

### Preparación de los Estándares

Los estándares se diluyeron con buffer de acuerdo al siguiente esquema:

#### Diluciones Usadas en el RIA de $PGE_2$

<u>Tubo</u>			<u>Concentración</u>
a	0.1 ml del estándar +	1.9 ml de buffer	500 pg/0.1 ml
b	0.1 ml de dilución a +	1.9 ml de buffer	25
c	0.4 ml de dilución b +	0.6 ml de buffer	10
d	0.4 ml de dilución c +	0.4 ml de buffer	5
e	0.4 ml de dilución d +	0.4 ml de buffer	2.5
f	0.4 ml de dilución e +	0.6 ml de buffer	1.0
g	0.4 ml de dilución f +	0.4 ml de buffer	0.5
h	0.4 ml de dilución g +	0.4 ml de buffer	0.25

CONTROL DE CALIDAD PARA LA CUANTIFICACION DE PGE<sub>2</sub> EN ORINA

Tabla No.2

Muestra	1	2	3	4	5
No. de Pruebas	8	9	9	9	9
Media (pg/ml)	0.48	1.11	2.66	4.97	9.21
D.S.	0.06	0.12	0.11	0.29	0.59
C.V. %	13.54	10.81	4.13	5.83	6.40

Tabla No.3                      Reproducibilidad de la Curva Estándar (% Unión)

	1	2	3	4	5
No.de Pruebas	3	4	4	4	4
Media	91.77	78.16	61.65	43.42	15.35
D.S.	2.21	1.59	3.62	1.21	0.24
$\bar{x} \pm 2$ D.S.	87.3-96.2	75.9-81.3	54.4-68.9	41.0-45.8	14.9-15.8
C.V. %	2.4	2.0	5.87	2.70	1.61

PROTOCOLO DE RIA

	Tubo No.	Buffer	Estandar	Muestras	Trazador	Anticuerpo	I d Fp.*
Cuentas Totales	1-2	—	—	—	100	—	N e —
Blanco	3-4	200	—	—	100	—	C 24 --
Estandar "O"	5-6	100	—	—	100	100	U 1000
Estandares	7-20	—	100	—	100	100	B Hs
Muestras	21,22 etc.	—	—	100	100	100	A 1000
							C a
							I 4°C
							O 1000
							N

\* = Polietilenglicol (PEG 6000).

Volúmenes en ul

Mezclar, incubar 30 min a 4°C y centrifugar a 4000 rpm durante 30 min. a 4°C. Decantar el sobrenadante y contar los tubos en el detector de gammas.

Cálculos: Con los datos obtenidos se determinó T/B (Total entre lo -- unido), para cada estandar y muestras problemas. La gráfica se elaboró en papel milimétrico; se utilizó la concentración de PGE<sub>2</sub> contra -- T/B, obteniendo la concentración de las muestras por interpolación.

Estos valores fueron corregidos por las diluciones efectuadas, obteniéndose de esta manera la concentración original de cada muestra.

## II.- Determinación de APR

La actividad de la renina se valora por RIA de Angiotensina I que se genera durante cierto lapso a partir del angiotensinógeno endógeno que existe en el plasma del paciente.

El principio del RIA está basado en la competencia entre la angiotensina I marcada y la angiotensina I contenida en solución patrones o muestras desconocidas por un número fijo y limitado a los sitios de -- unión de (Abs) anticuerpos.

Método.- (Fase sólida) (5): Después de la incubación del plasma -- la cantidad de angiotensina I\* unida al Ab fijo a la pared de los -- tubos es inversamente proporcional a la cantidad de angiotensina I no marcada. El método adoptado para la separación de la fracción unida y libre (B/F) se basa en el uso de tubos recubiertos con anticuerpo, el cual es fijado a la pared interna del tubo por el método de Catts.

III.- Cuantificación de Aldosterona en suero.

La aldosterona presenta en sangre se encuentra libre o unida a una proteína. El sistema que nosotros efectuamos en el laboratorio -- está hecho para medir la aldosterona directamente (Método de Fase Sólida) descrito anteriormente, sin hacer extracción o cromatografía.

El principal problema en la medición de aldosterona es su baja concentración en fluidos biológicos en relación a otros esteroides aumentando la necesidad de anticuerpos específicos (13).

IV.- Análisis Estadístico.

Se llevó a cabo utilizando pruebas de coeficiente de correlación; prueba de Kolmogorov Smirnov, prueba T de student, Análisis de varianza de grupos jerárquicos (14), coeficiente de correlación lineal múltiple y coeficiente de determinación lineal múltiple.

TABLA No. 5 CONTROL DE CALIDAD PARA APR

Variación Intraensayo.	A	B	C
No. Determinaciones	9	12	9
Media ng/ml h	0.925	2.75	10.348
Desviación Estándard	0.073	0.112	0.397
C.V. %	7.93	4.07	3.84

Variación Interensayo y Reproducibilidad % Unión	A	B	C	D	E
No. Determinaciones	4	3	4	4	4
Media % B/Bo	93.4	74.447	47.033	22.11	7.54
Desviación Estándard	1.15	6.42	4.92	1.77	0.58
C. V. %	1.23	6.88	10.46	8.01	7.7

TABLA No. 6

CONTROL DE CALIDAD PARA ALDOSTERONA

Variación Intraensayo	A	B
No. Determinaciones	10	10
Media pg/ml	50.962	211.505
Desviación Estándard	4.9	6.87
C.V. %	9.63	3.24

Variación Interensayo y Reproducibilidad % Unión	A	B	C	D	E	F
No. Determinaciones	10	10	10	10	8	10
Media (%B)	91.559	83.63	74.46	60.4	36.269	23.747
Desviación Estándard	0.88	1.69	1.75	1.35	1.88	1.33
C.V. %	0.94	2.02	2.35	2.23	5.18	5.62

RESULTADOS:

En la tabla No.7, se anotan los resultados de la depuración de creatinina, en los pacientes se puede obtener que sólo el paciente número 5 presenta disminución ya que para su superficie corporal, el valor ideal de la depuración es de 120 ml/min, y el valor real es 80 ml/min. En la siguiente columna se anotan los valores del exámen general de orina en donde el único hallazgo fué hematuria en 3 pacientes que podría traducir daño glomerular.

La determinación de sodio y potasio en suero fueron normales y el bicarbonato en sangre se encontró disminuido sólo en una paciente la 2 que es con acidosis tubular renal referida en material y métodos.

En la tabla No.8, se anotan los valores individuales de expresión de  $PGE_2$  en orina en intervalos de 8 hrs con el promedio y el error estándar para cada grupo, se aplicó prueba de análisis de varianza con  $p = 0.75$

En la tabla No.10, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El mismo fenómeno puede observarse para la determinación de  $PGE_2$  en orina en intervalos de 12 hrs de colección en la misma tabla 10, se anota el valor de  $p = 0.1$  para la prueba t de student's y  $p = 0.1$  para el análisis de varianza de grupos jerárquicos que revela que no hay diferencias entre los grupos analizados.

En la tabla No.9, en la primer columna se reportan los valores de excreción de  $PGE_2$  en orina de 24 hrs correspondiendo a los pacientes un valor de  $\bar{x} = 39.97 \pm 38.91$  y a los sujetos control  $\bar{x} = 16.90 \pm 8.65$  pese a la tendencia a valores mayores de  $PGE_2$  en los pacientes la diferencia no fué significativa con  $p = 0.20$  para la prueba t student's tabla No.10.

Es conveniente señalar que no se encontró diferencia en la eliminación de  $PGE_2$  entre hombres y mujeres; de los valores de excreción de  $PGE_2$  en orina en los pacientes llamó la atención el pa -

ciente número 5 tabla 9, quien presenta la excreción más alta de  $PGE_2$  de 175 ng/24 hrs que representa 5 veces más excreción que el valor más alto del grupo control. Por lo que si a las restantes 4 pacientes se les efectúa promedio sin este paciente, los valores de  $PGE_2$  en orina, disminuyen a  $\bar{x}$  6.138  $\pm$  2.78 con lo cual los pacientes con ESP disminuyen su promedio por debajo de los controles y tampoco existe diferencia estadística.

En la misma tabla No.9, se anotan los valores de excreción de sodio en orina de 24 hrs que para los pacientes con ESP fué - de  $\bar{x}$  86  $\pm$  7.12 lo que es congruente para la dieta administrada de 100 meq de sodio.

Los valores de APR en los pacientes fueron normales para la excreción de sodio excepto en la paciente número 4 en la que resultaron elevadas pese a que cursó con cifras normales de presión arterial.

Los niveles de aldosterona en suero en los pacientes se encontraron dentro del rango normal  $\bar{x}$  138.5  $\pm$  44.4 pg/ml.

#### Análisis de Regresión Lineal Múltiple:

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, considerando como variable dependiente la  $PGE_2$  en orina de 24 hrs - y como variables independientes a la APR, aldosterona y Na en 10 sujetos, de los cuales 4 cursan con ESP y 6 normales, encontrándose que el coeficiente de correlación lineal múltiple es de 0.85, con este valor obtenido se puede afirmar que el 73 % de las variaciones de la concentración de  $PGE_2$  pueden explicarse por las concentraciones APR aldosterona y sodio. Las cuales son directamente proporcionales a la  $PGE_2$ , de acuerdo a la ecuación encontrada.

$$\underline{PGE_2 = - 24.66 + 2.34 (APR) + 0.03 (ALD) + 0.19(Na)}$$



Se efectuó un Análisis de Regresión Lineal Múltiple, en el que se consideró como variable dependiente la excreción de sodio en orina de 24 hrs en 10 sujetos 4 ESP y 6 normales.

Considerándose que el coeficiente de correlación lineal múltiple es de 0.905; con este valor se encuentra que el 82% de las variaciones encontradas en la concentración de sodio, se deben a las variaciones de APR, y aldosterona y  $PGE_2$  siendo directamente proporcional a la prostaglandina e inversamente proporcional a la APR y la aldosterona con la ecuación que se muestra -

$$\underline{(Na) = 147.33 - 13.25 (APR) - 0.09 (Ald) + 3.75 (PGE_2)}$$

Tabla No.7 RESULTADOS

Pac.	Dep. Creat. ml/min.	EGO Eritrocituria	Sodio meq/lt	Potasio meq/lt.	Na HCO <sub>3</sub> meq/lt <sup>3</sup>
1 **	105.0	-	143	4.9	20
2 **	98.5	+	142	5.0	18.5
3 **	111.0	+	140	4.0	23
4 **	90.0	-	148	4.6	22
5 *	81.0	+	141	4.9	20
$\bar{x}$	97.1		142.8	4.63	20.7
S $\bar{y}_{\pm}$	5.32	3 Pac.	1.39	0.18	0.8

\* Paciente masculino

\*\*Paciente femenino

Tabla No. 8

RESULTADOS

EXCRECION DE PROSTAGLANDINA E <sub>2</sub> EN ORINA.					
PAC.	0 á 8 AM ng/ 8 hrs	8 á 16 ng/8 hrs	16 á 24 ng/8 hrs	8 AM 20 ng/12 hrs	20 á 8 ng/12 hrs
1 **	0.58	3.46	0.56	0.99	0.90
2 **	3.45	3.25	0.7	3.95	3.45
3 **	0.49	0.84	0.73	1.13	0.70
4 **	3.96	2.39	5.52	9.7	3.78
5 *	158.0	2.56	14.76	17.32	158.01
$\bar{x}$	33.3	2.5	4.45	6.62	33.37
$S\bar{y} \pm$	31.18	0.46	2.74	3.1	31.16
<u>Control</u>					
6 *	9.84	3.84	5.52	9.36	9.84
7 *	0.26	8.01	22.24	27.03	3.47
8 *	0.22	8.88	2.52	10.21	1.41
9 *	0.64	2.93	12.14	-	-
10**	1.82	2.01	2.97	6.38	1.89
11**	0.11	0.96	2.97	-	-
12**	6.32	3.6	14.68	-	-
$\bar{x}$	2.74	4.32	8.96	13.24	4.15
$S\bar{y} \pm$	1.45	2.99	2.88	4.67	1.95

\* Masculino

\*\* Femenino

Tabla No. 9 RESULTADOS

PCE 2 P.	O de 24 hrs ng/24 hrs	Na O 24 hrs meq/24 hrs	AFR ng/ml.	Aldosterona pg/ml.
1 **	1.60	86	4.4	275
2 **	7.40	86	4.7	15
3 **	2.07	72	6	74
4 **	13.49	75	8	161
5 *	175.33	112	3.8	168
	$\bar{x}$ 39.97	86	5.34	138.5
	S $\bar{y} \pm$ 38.91	7.12	0.75	44.4
6 *	19.2	141	4	165
7 *	30.51	200	2.9	169
8 *	11.62	57	4.2	365
9 *	15.71	186	2.4	159
10**	7.99	128	4	162
11**	4.04	150	-	-
12**	25.3	88	8.9	485
	$\bar{x}$ 16.90	135	4.41	249.82
	S $\bar{y} \pm$ 8.65	19.26	0.94	57.24

\* Masculino

\*\* Femenino

Tabla No. 10

RESULTADOS ANALISIS ESTADISTICO

Excreción Urinaria de PGE <sub>2</sub> en orina	Kolmogorov Smirnov	T Student's	Análisis Varianza Grupos Jerárquicos
Orina Pacientes 24 hrs Control	P > 0.2 P > 0.1	-	-
0.24 hrs Pacientes vs. Control		P > 0.20	-
En intervalos de c/12 hrs pacientes + Control	P > 0.2		
Pacientes vs. Control (intervalo de 12 hrs)		P > 0.1	P > 0.1
En Intervalos de c/8 hrs Pacientes vs. Control			P > 0.75

## DISCUSION.

En los antecedentes (7) del presente estudio se planteaba la posibilidad de que en la esclerosis sistémica progresiva estuviese presente en forma asociada el síndrome de Bartter - que consiste en normotensión o hipotensión arterial aumento de APR y aldosterona y excreción incrementada de prostaglandinas en orina como ha sido factible corroborar en otra enfermedad del tejido conectivo como es el lupus eritematoso - generalizado, en un trabajo previo de nuestro grupo (17).

En el estudio actual de 5 pacientes con ESP estudiados no se cumplen los requisitos para diagnosticar síndrome de Bartter ya que si bien se detectó una enferma con elevación de la APR (la número 4) la cual además era normotensa, no llenó los requisitos ya que su aldosterona y la excreción urinaria de  $PGE_2$  se encontraron dentro de límites normales y el paciente (número 5) que sí tenía elevada la excreción urinaria de  $PGE_2$  es hipertenso y no tiene elevación de la ATR ni de la aldosterona.

En general el grupo de pacientes estudiados demostró una excreción urinaria de  $PEG_2$  dentro de límites normales, incluso inferior a los controles si bien no se encontró diferencia estadísticamente significativa con el grupo control; en este sentido nuestros datos se parecen a los de Oliver (10).

Esta aparente normalidad en la excreción de  $PEG_2$  en orina, no es congruente con los hallazgos habituales en la ESP ya que las lesiones histopatológicas renales más frecuentes se observan en los vasos sanguíneos con engrosamiento concéntrico que disminuye la luz de los mismos, hecho que propicia la isquemia renal por disminución del flujo sanguíneo a dicho nivel; sin embargo tenemos en esta serie de enfermos (el número 5) un paciente que tiene una excreción incrementada de  $PGE_2$  en orina hasta de 5 veces más que el valor más alto en sujetos masculinos del grupo control; las características de este paciente nos permiten sostener que la --

excreción aumentada de prostaglandinas se debe a isquemia renal apoyándonos en el hecho de que tiene disminuído su flujo plasmático renal a 353 ml/min y como consecuencia de ello se explica la disminución de la depuración de creatinina a 81 ml/min. En cuanto a la etiología de la disminución del flujo plasmático renal es muy probable que sea debida a deshidratación ya que su volúmen sanguíneo total es bajo de 1924 ml, con una masa eritrocítica normal; además este sujeto en las pruebas de osmolaridad urinaria demostró un patrón de franca deshidratación; la razón de este trastorno podría deberse a mala absorción intestinal de agua, que se observa con frecuencia en la ESP, o a la falta de un mecanismo normal de la sed en un futuro se intentará medir vasopresina a estos pacientes ya que se sabe que esta hormona, que se eleva en situaciones de deshidratación estimula la liberación de  $PGE_2$  en forma secundaria. No se encontró una explicación satisfactoria para la elevación de la APR en la enferma (número 4) máxime que no tenía elevada la excreción de  $PGE_2$  en orina. Es importante señalar que a pesar de las alteraciones vasculares que originan la ESP se encuentra conservado básicamente el mecanismo de retroalimentación prostaglandinas- - APR-aldosterona-balance de sodio demostrado en el análisis de regresión lineal múltiple practicado.

CONCLUSIONES.

- 1.- La técnica de radioinmunoanálisis utilizada, para determinar  $PGE_2$  en orina, de acuerdo con los resultados del control de calidad, es válida.
- 2.- La excreción urinaria de  $PGE_2$  en orina de 24 hrs y tomada en intervalos de cada 8 hrs y cada 12 hrs no demostró diferencias estadísticamente significativas al ser comparada con la excreción en el grupo control.
- 3.- La excreción urinaria de  $PGE_2$  en orina es similar en los valores diurno y nocturno tanto en ESP como en el grupo control.
- 4.- Se confirma el mecanismo de retroalimentación:  $PGE_2$ -APR-aldosterona-balance metabólico de sodio en los grupos estudiados.
- 5.- Se reporta un paciente con ESP con excreción aumentada de  $PGE_2$  probablemente condicionado por deshidratación.



B I B L I O G R A F I A

1. Metz S. AGENTES ANTIINFLAMATORIOS COMO INHIBIDORES DE SINTESIS-  
DE PROSTAGLANDINAS EN EL HOMBRE. *Clínicas Médicas de Norteaméri-  
ca* 4:713-762,1981.
2. R. Horton, R. Zpser, M. Fichman PROSTAGLANDINAS, FUNCION RENAL  
Y REGULACION VASCULAR. *Clínicas Médicas de Norteamérica* - -  
4:895-917,1981.
3. Vander, A.J. DIRECT EFFECTS OF PROSTAGLANDINS ON RENAL FUNCTION  
AND RENIN RELEASE IN ANESTHETIZED DOGS. *Am.J. Physiol.* -  
214:218,1968.
4. Samter IMMUNOLOGICAL DISEASE. 3a ED. Little Brown and Company -  
1978. U.S.A. Vol.2 p 1109-1141
5. Cannon P.Hassar, M.Case, D.B. Casarella, W. J. Sheldon, C. ---  
Sommers THE RELATIONSHIP OF HYPERTENSION AND RENAL FAILURE IN -  
SCLERODERMA TO STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ABNORMALITIES OF THE -  
RENAL CORTICAL CIRCULATION. *Medicine* 153 1974 pag 1-146.
6. Gabras, H., Gabras I. Brunner R., Laragh J.H. IS ELEVATED PLASMA  
RENIN ACTIVITY OF PROGNOSTIC IMPORTANCE IN PROGRESSIVE SYSTEMIC-  
SCLEROSIS? *Arch.Int. Med.* Vol 137.1977 1554-1558
7. \* Ref. Erbesd M.L., LavalleC., Toledo H.,García Valencia A., -  
Coronado D., Galván F., Gutiérrez M.L., Graef A., CON ESCLERO -  
SIS SISTEMICA PROGRESIVA. *Memorias de la LVII Reunión reglamen-  
taria AIP. Taboada Dic.1983 pag 246-260*
8. Fichman M.P., Telfer N., Zia P., Speckart P., Golub, Rude R., -  
ROLE OF PROSTAGLANDINAS IN THE PATHOGENESIS OF BARTTERS SYNDROME  
*Am J.Med V.50 p 785-96,1976.*
9. Gill J.R., Frölich J.C., Bowden R.E., Taylor A.A., Keiser H.R.,  
Seyberth H.W., Oates J.A., Bartter P.C. BARTTERIS SYNDROME: A -  
DISORDER CHARACTERIZED BY HIGH URINARY PROSTAGLANDINS AND A -  
DEPENDENCE OF HYPERRENINEMIA ON PROSTAGLANDINS SYNTHESIS.
10. Oliver J.A., Vinci J.M., Bowden R.E., Weinborger A.B., Baer L.  
Keiser H.R. RENAL VASOACTIVE HORMONES IN SOLERODERMA. *Nephron* -  
V 29 pag 110-16( 1981
11. J.Fölich, T.Wilson, B.Sweetman, M.Smigel, A.Nies, K.Carr, T. -  
Watson, J.Oates URINARY PROSTAGLANDINS. *Journal of Clinical* -  
*Investigation* 55:763-770, April 1975.

12. T.L. Goodfriend, D.L. Ball. ANGIOTENSINS AND RENIN. in -  
"Handbook of Radioimmunoassay" G.E. Abraham Ed., M.de  
Kler Inc. New York
13. Ferris, J.B. Et al Clinical Biochemical and Pathological  
Features of Low-Renin ("Primary") Hyperaldosteronism. -  
Am. Heart J. 95:375,1978.
14. Ostle B. ESTADISTICA APLICADA 1a ed. Ed.Limusa México -  
1965. pag 573,563,55,58,105,322.
15. Prawda J. METODOS Y MODELOS DE INVESTIGACION DE OPERA -  
CIONES Vol.2: Modelos estocásticos 1a Ed Limusa México,  
D.F. 1980 pag 884-88.
16. H F - 67/97 Math Pac I Program MAI-07
17. J.Herrera-Acosta, J.Guerrero, M.L. Erbesd, M. Paz-Barahona,  
F. Chessal, D.Alarcón-Segovia, J.C. Peña. NORMOTENSIVE  
HYPERRENINEMIA IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Nephrom  
22:128-137(1978).

DETERMINACION URINARIA DE PROSTAGLANDINA E2 (PGE2) POR RADIOINMUNOANALISIS (RIA) EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA (ESP).

QBP. Pilar Ramírez Puebla, Dra. Ma. Luisa Erbesd , ---  
QFB. Guadalupe Mares, Dr. Gilberto Recinos, Dra. Alicia -  
Graef, Dr. Carlos Lavalle, Departamentos de Medicina Nuclear  
, Nefrología y Reumatología Hospital Especialidades C.M.R.

En este trabajo presentamos los resultados de las determinaciones de PGE2 por RIA en orina de 24 hrs. en tres grupos:

- A.- Pacientes con ESP normotensas con cuantificación elevada o normal de APR.
- B.- Pacientes con ESP hipertensas con APR normal o baja.
- C.- Grupo control de sujetos normales.

Es de todos conocido que la producción de prostaglandinas, depende entre otros factores: del balance metabólico de sodio, de la angiotensina II y de norpinefrina; así mismo se ha demostrado la influencia que tienen las prostaglandinas en el manejo renal de sodio, ya que actúan como factores natriuréticos, lo cual incide en los niveles de APR y aldosterona.

En un estudio previo en pacientes con ESP hemos demostrado alteraciones en la concentración urinaria, en los niveles de APR, en la eliminación urinaria de sodio y en el volumen sanguíneo total; en base a estos hallazgos, decidimos efectuar la cuantificación de PGE2 en orina de 24 hrs, la cual se recolectó y almacenó a -70 grados centígrados, en muestras de orina recién emitida, en las que se determinó la concentración urinaria de sodio.

Consideramos que la determinación urinaria de PGE2 es la más apropiada para nuestro estudio ya que permite establecer relaciones con la APR, la aldosterona y el balance metabólico de sodio.