

## Prevención del daño renal tras isquemia aguda mediante la administración de PGE<sub>1</sub>. Estudio morfométrico

A. Torres, C. Conde, M. Martín, J.A. González-Fajardo,  
V. Gutiérrez, S. Carrera, C. Vaquero

### EFFECTS OF PGE<sub>1</sub> ON PRESERVATION OF RENAL AFTER WARM ISCHEMIA. MORPHOMETRIC AND HISTOLOGIC STUDY

**Summary.** Introduction. Warm renal ischemia is an inevitable consequence of a number of common clinical situations and operative procedures. Ischemic renal damage is a serious and unsolved problem in the subsequent fate of the occlusion of the renal artery. Material and methods. Forty eight Wistar rats were used in the study. Through a midline abdominal incision, a right nephrectomy was performed in all animals. The left kidney was gently dissected and left attached only by its pedicle. The left kidney was the selectively infused via the angiocatheter with 0.01 mg of PGE<sub>1</sub> in 2 ml of 0.9 per cent saline in the half of the animal and the other half the infusion is made only with saline. At the end of the infusion, the left renal artery was occluded with a microvascular clamp (warm renal ischemia). Studies were performed in four group of animals. Group consisted of 6 rats subjected to warm renal ischemia for 15 minutes. Group consisted of 6 rats subjected to warm renal ischemia for 60 minutes. Group consisted of 6 rats subjected to renal ischemia for 15 minutes and reperfusion at 24 hours. Group consisted of 6 rats subjected to renal ischemia for 15 minutes and reperfusion at 7 days. Group consisted of 6 rats subjected to renal ischemia for 60 minutes and reperfusion at 24 hours. Group consisted of 6 rats subjected to renal ischemia for 60 minutes and reperfusion at 7 days. After completion of surgery, the rats were observed for recovery from the anesthesia and placed in cages, provided with standard rat chow and water ad libitum in the group of renal revascularization. The kidneys at the end of study were removed immediately after the period of ischemia. Slices of kidneys from these animals were immediately fixed by immersion in formaldehyde. Thick section for light microscopy were stained and studied histologic and morphologically. All values are expressed as mean, standard error of the mean. Student's t test was used for paired data. Results. The acute tubular necrosis that develops as a direct result of renal ischemia without protection in the group after 30 minutes of ischemia. Conclusions. Pretreatment with PGE<sub>1</sub> of the kidneys previous to warm renal ischemia fails to attenuate the ischemic renal injury. This study, the showed that PGE<sub>1</sub> had a little protective effect on the rat kidneys subjected to ischemia and reperfusion injury. [ANGIOLOGÍA 2001; 53: 381-92]

**Key words.** Acute ischemia. Prostaglandin. Rat. Renal. Reperfusion.

<sup>a</sup>Departamento de Cirugía Experimental e Investigación Angiológica. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Valladolid. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid, España.

Correspondencia:  
Dr. Álvaro Torres. Laboratorio de Cirugía Experimental. Facultad de Medicina. Avda. de Ramón y Cajal, s/n. E-47003 Valladolid.

© 2001, ANGIOLOGÍA

## Introducción

---

En algunas cirugías, como las nefrotomías renales para el tratamiento de la litiasis renal [1], o la cirugía conservadora de los tumores renales [2], es necesaria la realización de isquemia temporal renal, produciéndose una lesión morfológica y funcional que depende del tiempo de isquemia [3].

Numerosas son las sustancias que a lo largo de la historia se han empleado para tratar de disminuir el efecto de la isquemia renal, como son la hipotermia renal [4], el manitol [5,6], las IECAS [7], eicosanoides [8], bioflavonoides [9], preconditionamiento [10], etc.

Las causas de isquemia renal son muchas, y podemos clasificarlas de una manera generalizada en: hipovolémicas (hemorragia, tercer espacio...), trastornos cardíacos (infarto agudo de miocardio, taponamiento cardíaco, cardiopatía congestiva), vasodilatación periférica (bacteriemia), incremento de las resistencias vasculares (anestésicos, síndrome hepatorenal) y obstrucción vascular renal (embolismos, traumatismos, anemia falciforme) [11,12].

Para comprender las lesiones que se producen a consecuencia de la isquemia renal es fundamental conocer la fisiopatología de la misma [13,14]. Tras la isquemia se producen unas alteraciones hemodinámicas que dan lugar a una reducción del flujo, de la presión intraglomerular, y una disminución del coeficiente de filtración glomerular y por lo tanto una disminución del aporte de oxígeno. Esto se acompaña de una lesión tubular y un flujo retrógrado, lo que se traduce en una reducción del filtrado glo-

merular que en la clínica se comporta como una necrosis tubular aguda (NTA) e insuficiencia renal aguda [15,16].

La prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) es un eicosanoide que proviene del ácido araquidónico, que es capaz de modificar el efecto pernicioso de la isquemia renal aguda, *per se* capaz de redistribuir el flujo intrarenal e interferir en los mecanismos celulares de la isquemia [17,18].

Demostramos con este estudio, que la PGE<sub>1</sub> es una sustancia protectora de la isquemia renal aguda, no solo desde el punto de vista funcional, sino también morfológicamente.

## Material y métodos

---

Se han utilizado 48 ratas machos Wistar, estabuladas en jaulas de seis animales y sometidas a ciclos circadianos de luz y oscuridad, así como alimento y agua *ad libitum*.

Se dividieron en ocho grupos de seis ratas cada uno. De manera que el grupo 1A fue sometido a 15 minutos de isquemia con PGE<sub>1</sub>, el grupo 1B a 15 minutos de isquemia con suero fisiológico, el grupo 1C a 1 hora de isquemia con PGE<sub>1</sub>, y el grupo 1D a 1 hora de isquemia con suero fisiológico. Estos animales se sacrificaron a las 24 horas de la lesión isquémica. El resto de los grupos se guiaron por la misma distribución pero se sacrificaron a los 7 días de la isquemia renal (Tabla I).

Las ratas se anestesiaron con clorhidrato de ketamina por vía intraperitoneal en una dosis de 60 mg/kg peso, se pesaron y posteriormente se inmovilizaron siguiendo las normas de manejo de los ani-

**Tabla I.** Distribución de los grupos.

	PGE <sub>1</sub>	Fisiológico
15 min isquemia	1A	1B
	7A	7B
1 h isquemia	1C	1D
	7C	7D

males experimentales que dicta la legislación española de 1998.

En primer lugar se realizó una nefrectomía simple derecha, pesándose el riñón con una balanza de precisión.

Posteriormente se disecaron los grandes vasos y el pedículo renal izquierdo, y se independizaron arteria y vena renal izquierda. A continuación, con aguja dental de 30 g (0,3 × 12 mm), se introduce PGE<sub>1</sub> (alprostadil y alfadex) directamente en bolo sobre la arteria renal izquierda, en dosis de 2,5 µg/kg. Inmediatamente después se produce isquemia renal aguda por medio de una pinza vascular atraumática. Los grupos a los que se perfundió suero fisiológico, se les introdujo el volumen proporcional al peso que correspondería si se fuera a perfundir PGE<sub>1</sub>. Los grupos A y B fueron sometidos a 15 minutos de isquemia, y los C y D a 1 hora. Los animales se colocaron de nuevo en sus jaulas y fueron estabulados en las condiciones anteriormente citadas.

Transcurridas 24 horas para el grupo 1, y 7 días para el grupo 7, fueron anestesiadas de nuevo realizándose una nefrectomía izquierda simple, se obtuvo el peso renal y seguidamente los animales fueron sacrificados.

Para realizar el estudio histopatológico los riñones fueron fijados en formol,

incluidos en parafina, y se cortaron con el microtomo a un grosor de 6 micras axialmente. Tras desparafinar los cortes, las muestras se tiñeron de hematoxilina eosina. El estudio histopatológico se realizó con microscopio óptico, y finalmente el estudio morfométrico con un analizador de imágenes semiautomático VISDIII, donde se midió el área, perímetro, volumen, factor de esfericidad y diámetro glomerular. Los resultados obtenidos fueron tratados estadísticamente con el test de la t de Student, para dos muestras independientes, análisis de la varianza y test de regresión.

## Resultados

La mortalidad fue de un 31%, siendo mayor en aquellos animales que fueron sometidos a 1 hora de isquemia (1 hora: 18,5%, 15 minutos: 11,4%) y perfundidos con PGE<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>: 18,5%, suero fisiológico: 11,4%). La muerte de los animales se produjo a las 24-48 horas de la lesión isquémica.

En todos los casos estudiados el peso de los riñones experimentales aumentó en comparación con el peso renal del grupo control, de manera que el grupo de riñones sometidos a una hora de isquemia y evaluación a los 7 días con suero fisiológico sufre un incremento del peso del 50% (RD: 1.129 g, RI: 2.276 g), encontrándose diferencia significativa en ambos grupos (p= 0,003) (Fig. 1).

Desde el punto de vista macroscópico, no se ha encontrado diferencia significativa entre los grupos sometidos a 15 minutos de isquemia pero sí tras 1 hora,

donde los protegidos con PGE<sub>1</sub> mostraron una arquitectura similar a la normalidad, mientras que los tratados con suero fisiológico mostraron lesiones circunscritas de necrosis y congestión renal generalizada.

Histopatológicamente, tras 15 minutos de isquemia, no se encontraron grandes diferencias, pero tras 1 hora de isquemia, los riñones tratados con PGE<sub>1</sub> y que fueron evaluados a las 24 horas mostraron necrosis focal con oclusión tubular de la luz por cilindros hialinos en un 66%, siendo histológicamente normales el 33% de las muestras (Fig. 2). Los grupos tratados con suero fisiológico y evaluados a las 24 horas mostraron tubulorrexis y obstrucción de la luz junto con NTA. Tras 7 días, los riñones protegidos con PGE<sub>1</sub> mostraron en un 100% reparación epitelial y mitosis generalizada, mientras que, en el grupo tratado con suero fisiológico, el 83% todavía mostraban NTA, aunque con discretos focos de reparación tisular, y el 17% NTA con pielonefritis aguda.

Desde el punto de vista morfométrico, al comparar los riñones experimentales con el grupo control, hemos encontrado que no existe diferencia significativa entre los grupos al estudiar el factor de esfericidad tras 15 minutos de isquemia y sacrificio a las 24 horas, así como con respecto al diámetro, factor de esfericidad, volumen glomerular tras 15 minutos de isquemia y sacrificio a los 7 días, en los riñones protegidos con PGE<sub>1</sub>. Sí se encontró diferencia significativa en todos los parámetros morfométricos estudiados en los riñones tratados con fisiológico (Tabla II).

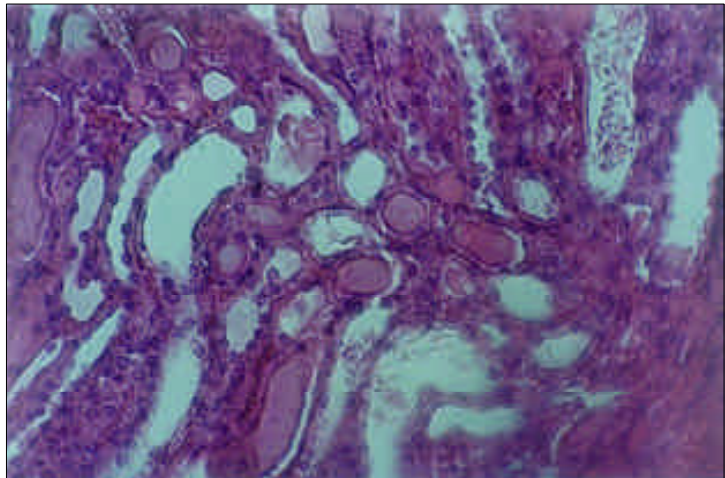


Figura 1. Imagen histológica con la aparición de cilindros con fenómenos de regeneración en el grupo 7C (HE 40x).

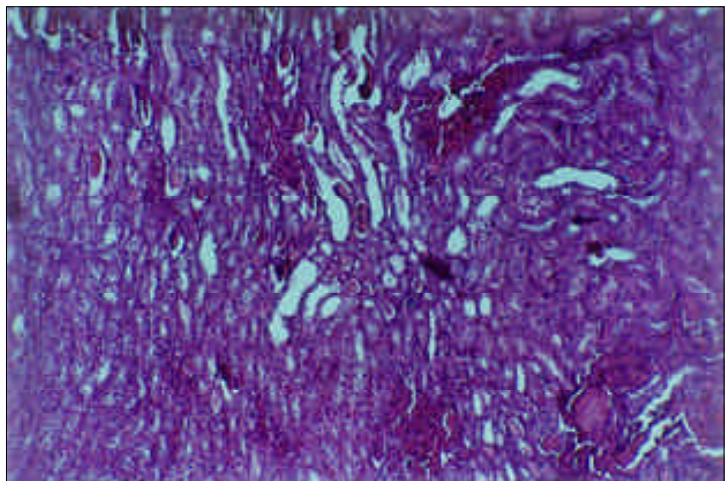


Figura 2. Fenómenos de necrosis tubular en el grupo 1D (HE 10x).

Al estudiar el factor tiempo, es decir, si 15 minutos de isquemia frente a 1 hora es relevante, se ha encontrado que entre ambos grupos experimentales existe una importante diferencia a favor del grupo tratado con PGE<sub>1</sub>, ya que no es relevante el tiempo de isquemia en aquellos grupos sometidos a fisiológico, mientras que en los tratados con PGE<sub>1</sub> sí se evidencian diferencias con respecto a todos los parámetros glomerulares medidos, encontrándose en todos los casos menos medida

**Tabla II.** Comparación de los datos morfométricos glomerulares de los grupos experimentales con suero fisiológico y PGE<sub>1</sub>, respecto al grupo control.

	Área		Diámetro		Factor de esfericidad		Perímetro		Volumen	
	RD	RI	RD	RI	RD	RI	RD	RI	RD	RI
1A	1532,3695 ±282,155	1359,1445 ±339,237	43,9819 ±4,117	40,8348 ±6,190	0,9157 ±0,037	0,9160 ±0,032	144,4912 ±13,830	135,4733 ±16,505	45690,3740 ±12502,373	38549,8690 ±14474,524
1B	1712,8757 ±460,816	1324,1470 ±234,642	46,6560 ±5,518	40,9006 ±3,649	0,9218 ±0,027	0,9078 ±0,39	152,7635 ±18,651	134,9590 ±12,489	54513,8537 ±20989,476	36665,9470 ±9712,226
1C	1468,5285 ±303,687	1345,5810 ±337,009	43,0084 ±4,518	41,0797 ±5,127	0,9339 ±0,026	0,8910 ±0,042	139,8498 ±14,246	136,8947 ±16,945	43036,2352 ±13187,063	37976,2342 ±14474,047
1D	1516,1620 ±257,833	1332,6925 ±200,962	43,8410 ±3,765	41,0717 ±3,116	0,9345 ±0,025	0,8939 ±0,039	142,0603 ±12,915	134,9060 ±16,497	45040,5228 ±11572,843	36854,5618 ±8363,988
7A	1663,9595 ±330,547	1491,3025 ±358,330	45,1874 ±7,304	43,2616 ±5,269	0,9282 ±0,067	0,9169 ±0,031	146,4718 ±23,033	139,3250 ±23,040	49973,6042 ±17169,501	44244,6233 ±15751,549
7B	1675,0967 ±262,148	1343,1147 ±302,474	46,0443 ±3,597	41,4133 ±4,067	0,9439 ±0,020	0,9142 ±0,41	148,9247 ±11,787	147,9767 ±130,623	52041,4820 ±12275,182	38246,2650 ±11105,652
7C	1544,2703 ±306,947	1317,2353 ±422,610	44,1257 ±4,415	40,4540 ±6,428	0,9371 ±0,031	0,9100 ±0,040	143,3170 ±14,607	130,1220 ±28,514	46315,7783 ±13715,561	36481,3870 ±19011,336
7D	1589,2673 ±213,668	1253,9937 ±311,043	44,8830 ±3,034	39,1589 ±6,200	0,9279 ±0,057	0,9094 ±0,033	145,9005 ±10,402	129,0191 ±21,735	47979,0075 ±9642,783	34154,7260 ±12764,916

**Tabla III.** Comparación de los datos morfométricos glomerulares con respecto al tiempo de isquemia al que han sido sometidos.

	Área		Diámetro		Factor de esfericidad		Perímetro		Volumen	
	15 min	1 h	15 min	1 h	15 min	1 h	15 min	1 h	15 min	1 h
1A-1C	1359,1445 ±339,237	1345,5810 ±337,009	40,8348 ±6,190	41,0797 ±5,127	0,9160 ±0,032	0,8910 ±0,042	135,4733 ±16,505	136,8947 ±16,945	38549,8690 ±14474,524	1D37976,2342 ±14474,047
1B-1D	1324,1470 ±234,642	1332,6925 ±200,962	40,9006 ±3,649	41,0717 ±3,116	0,9078 ±0,039	0,8939 ±0,039	134,9590 ±12,489	134,9060 ±16,497	36665,9470 ±9712,226	36854,5618 ±8363,988
7A-7C	1491,3025 ±358,330	1317,2353 ±422,610	43,2616 ±5,269	40,4540 ±6,428	0,9169 ±0,031	0,9100 ±0,040	139,3250 ±23,040	130,1220 ±28,514	44244,6233 ±15751,549	36481,3870 ±19011,336
7B-7D	1343,1147 ±302,474	1253,9937 ±311,043	41,4133 ±4,067	39,1589 ±6,200	0,9142 ±0,041	0,9094 ±0,033	147,9767 ±130,623	129,0191 ±21,732	38246,2650 ±11105,652	34154,7260 ±12764,916

glomerular en los riñones sometidos a 1 hora de isquemia (Tabla III).

Al estudiar el factor tiempo de evaluación, es decir, 24 horas a frente a 7

días postisquemia, hemos encontrado que el grupo sometido a PGE<sub>1</sub> sí muestra diferencia significativa en los valores morfométricos en todas las medidas to-

**Tabla IV.** Valoración de la importancia del tiempo transcurrido tras la isquemia: 24 horas frente a 7 días. Datos morfométricos glomerulares.

	Área		Diámetro		Factor de esfericidad		Perímetro		Volumen	
1A-7A	1359,1445 ±339,237	1491,3025 ±358,330	40,8348 ±6,190	43,2616 ±5,269	0,9160 ±0,032	0,9169 ±0,031	135,4733 ±16,505	139,3250 ±23,040	38549,8690 ±14474,524	44244,6233 ±15751,549
1B-7B	1324,1270 ±234,642	1343,1147 ±302,474	40,9006 ±3,649	41,4133 ±4,067	0,9078 ±0,039	0,9142 ±0,041	134,9590 ±12,489	147,9767 ±130,623	36665,9470 ±9712,226	38246,2650 ±11105,652
1C-7C	1345,5810 ±337,009	1317,2353 ±422,610	41,0797 ±5,127	40,4540 ±6,428	0,8910 ±0,042	0,9100 ±0,040	136,8947 ±16,945	130,1220 ±28,514	37976,2342 ±14474,047	36481,3870 ±19011,336
1D-7D	1332,6925 ±200,962	1253,9937 ±311,043	41,0717 ±3,116	39,1589 ±6,200	0,8939 ±0,039	0,9094 ±0,033	134,9060 ±16,497	129,0191 ±21,735	36854,5617 ±8363,988	34154,7260 ±12764,916

**Tabla V.** Comparación de los datos morfométricos glomerulares de ambos grupos experimentales entre sí.

	Área		Diámetro		Factor de esfericidad		Perímetro		Volumen	
1A-1B	1359,1445 ±339,237	1324,237 ±234,642	40,8348 ±6,190	40,9006 ±3,649	0,9160 ±0,032	0,9078 ±0,039	135,4733 ±16,505	134,9590 ±12,489	38549,8690 ±14474,524	36665,9470 ±9712,226
7A-7B	1491,3025 ±358,330	1343,1147 ±302,474	43,2616 ±5,269	41,4133 ±4,067	0,9164 ±0,031	0,9142 ±0,041	139,3250 ±23,040	147,9767 ±130,623	44244,6233 ±15751,549	38246,2650 ±11105,652
1C-1D	1345,5810 ±337,009	1332,6925 ±200,962	41,0797 ±5,127	41,0717 ±3,116	0,8910 ±0,042	0,8939 ±0,039	136,8947 ±16,945	134,9060 ±16,497	37976,2342 ±14474,047	36854,5618 ±8363,988
7C-7D	1371,2353 ±422,610	1253,9937 ±311,043	40,4540 ±6,424	39,1589 ±6,200	0,9100 ±0,040	0,9094 ±0,033	130,120 ±28,514	129,0191 ±21,735	36481,3870 ±19011,336	34154,7260 ±12764,926

madras en los riñones estudiados a los 7 días. Esta diferencia es más patente en los riñones protegidos con PGE<sub>1</sub> que en los tratados con suero fisiológico (Tabla IV). Sin embargo, no se ha encontrado clara diferencia al comparar entre sí, morfológicamente, el grupo de PGE<sub>1</sub> con el de suero fisiológico.

Finalmente, los datos morfométricos se han sometido al test de regresión múltiple, obteniendo que tras 1 hora de isquemia el tamaño morfométrico glomerular tiende a reducirse, bien con suero fisiológico o con PGE<sub>1</sub>, característica que no se ha demostrado tras 15 minutos de isquemia (Tabla V).

## Discusión

El riñón es un órgano dependiente del metabolismo aeróbico, y la falta de oxígeno produce un descenso del ATP celular que desencadena una cascada de eventos que lleva a la disfunción y muerte celular [19].

Cuando se produce un daño isquémico, la célula aumenta su concentración de calcio citosólico debido a la liberación desde el retículo endoplásmico y al paso a través de la membrana celular [20], lo que supone un marcador de daño tisular irreversible.

Además, en las situaciones de isquemia, la activación de las fosfolipasas y

proteasas altera la composición de las membranas y da lugar a la liberación de las enzimas lisosomiales. También se produce una redistribución de las bombas transportadoras que migran desde los dominios basales a los apicales, perdiéndose la polaridad celular y alterándose las proteínas transmembrana, lo que se traduce en la pérdida de la adhesión de las células a la membrana basal [21], que al liberarse obstruyen la luz de los túbulos y disminuyen el filtrado glomerular.

De manera esquemática, durante la isquemia y reperfusión se producen los siguientes efectos [22]:

Isquemia:

- Depleción de ATP
- Desorganización del citoesqueleto
- Aumento de  $\text{Ca}^{+2}$
- Activación de fosfolipasas
- Edema celular
- Acidificación intracelular

Reperfusión:

- Radicales libres
- Aumento de  $\text{Ca}^{+2}$
- Activación de fosfolipasas
- Activación de proteasas
- Alcalinización celular
- Infiltración de células inflamatorias.

Von Euler [17], en 1930, descubrió las prostaglandinas (PG), y las denominó así por creer que procedían de la próstata. Las PG proceden del ácido araquidónico una vez liberado de los fosfolípidos de la pared vascular.

La sustancia empleada en este estudio es un compuesto de  $\text{PGE}_1$  (alprostadil) y un oligómero de la glucosa (alfadex). La asociación de alfadex mejora la estabili-

dad química y la hidrosolubilidad de la  $\text{PGE}_1$ , que es químicamente inestable y, al insertarse en el anillo del alfadex en un ambiente hidrófobo, aumenta su vida media de 30 segundos a 2 horas [23].

La unión de  $\text{PGE}_1$  a su receptor lleva a un cambio en el AMPc en la célula diana; éste inhibe la liberación de las enzimas lisosomiales, reduce el calcio citosólico al inhibir a la fosfolipasa C y sus metabolitos, inhibe asimismo la entrada de calcio en las plaquetas –impidiendo su agregación–, estimula la proteincinasa –acelerando la formación de canales proteicos de membrana–, estabiliza las membranas celulares y estimula la formación de ADN [24].

Los efectos beneficiosos de la  $\text{PGE}_1$  sobre la isquemia renal pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Dilata las arteriolas: aumenta el flujo sanguíneo y lo redistribuye [25].
2. Acción antiagregante y antitrombótica [26].
3. Inhibe la acción de los neutrófilos en la producción de radicales libres [27].
4. Mejora las propiedades hemorreológicas y del metabolismo celular [28].
5. Actividad citoprotectora: producción de ADN y ARN [29].
6. Estimula la glicólisis por AMPc: estabilización de las membranas [30].
7. Estabiliza los lisosomas [28].
8. Efecto antiinflamatorio al controlar la permeabilidad celular [31].
9. Disminuye la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico [32].
10. Disminuye las necesidades de  $\text{O}_2$ , reduciendo así la lesión [28].

Coincidimos con Hugnes et al [33] al afirmar que el suero fisiológico no produce un

efecto protector frente a la isquemia renal. En 1996, tras producir isquemia renal de 45 minutos en ratas protegidas por la perfusión de suero salino, concluyen que ésta no es una sustancia que proteja al riñón de la isquemia renal. Sin embargo, el aporte directo de suero fisiológico sobre la arteria renal nos permite no enmascarar los resultados al compararlo con la inyección de PGE<sub>1</sub>, ya que es bien conocido que el aporte de volumen en una fase incipiente de la necrosis tubular aguda podría invertir la misma, habiendo sido ampliamente comprobado el papel del manitol para prevenir la insuficiencia renal aguda [34].

Utilizamos isquemia continua frente a intermitente con el objetivo de no enmascarar los resultados achacables a la PGE<sub>1</sub> ya que, respecto a la isquemia intermitente, distintos autores [35,36] han demostrado que es menos lesiva para el riñón, por producir menor necrosis y mejor pronóstico histológico al posibilitar la eliminación de los productos de degradación tisular. Cochrane et al [36] han demostrado que se puede precondicionar el riñón mediante cortos períodos de isquemia, previamente a un período isquémico mayor, y postulan que unos niveles adecuados de acidosis podrían ser beneficiosos en la integridad celular de la isquemia renal.

El aporte de la PGE<sub>1</sub> inmediatamente a la isquemia renal se realizó coincidiendo con la opinión de Vargas et al [37], quienes afirman que el efecto protector de la PGE<sub>1</sub> frente a la isquemia se pierde a los 30 minutos de la reperfusión, por lo que no se puede afirmar que la PGE<sub>1</sub> posea propiedades curativas, sino sólo protectoras.

Desde el punto de vista macroscópico, los riñones tratados con PGE<sub>1</sub> muestra-

ron una consistencia firme y homogénea, mientras que los sometidos a isquemia con suero fisiológico evidenciaron necrosis focales y congestión renal tras 1 hora de isquemia, datos que coinciden con lo publicado por Alexen et al [38]. Se ha obtenido mayor incremento de peso en el grupo tratado con suero fisiológico que en el tratado con PGE<sub>1</sub>, ya que el suero fisiológico produce una lesión edematosa celular, desestructurando la célula por acúmulo de líquidos en su interior y, por lo tanto, aumentando el peso renal. Koyama et al [39] destacan un aumento de peso tras la isquemia con suero fisiológico del 79%, mientras que con PGE<sub>1</sub> es del 41%.

En nuestro estudio, el grupo de PGE<sub>1</sub> presenta un aumento de peso del 20%, mientras que el grupo sometido a fisiológico es del 37%. En ambos casos se duplica el incremento de peso con suero fisiológico con respecto al grupo de PGE<sub>1</sub>. Coincidiendo así con lo publicado, podemos afirmar que la PGE<sub>1</sub> ejerce un efecto protector al promover la asociación de células de estrés endoteliales, disminuir la permeabilidad vascular y estabilizar las membranas, disminuyendo así el edema celular, al controlar la permeabilidad celular y al tener, por lo tanto, un efecto antiinflamatorio.

La mayor lesión anatomopatológica tras la isquemia renal aguda se observa a las 24 horas de la lesión [40].

Desde el punto de vista de anatomopatológico, en nuestro estudio hemos encontrado en las muestras del grupo de PGE<sub>1</sub> evaluadas a las 24 horas, que el 33% eran normales y el 66% presentaban lesiones de necrosis focal, mientras que en las tratadas con fisiológico el 100% presentaban lesiones de NTA.



A los 7 días, cuando los mecanismos de reparación ya han actuado, el 100% de las muestras de PGE<sub>1</sub> presentan reparación epitelial generalizada y focos de mitosis, mientras que en el 83% del grupo de fisiológico muestra NTA con focos de reparación focal y el 17% pielonefritis y NTA. Este resultado es corroborado por Koyama et al [39], quienes destacan que el grupo tratado con PGE<sub>1</sub> mantiene la estructura celular, y por Kaufman et al [41,42], que en el 85% de los casos presentan normalidad histológica, mientras que para estos mismos autores los riñones tratados con fisiológico presentan NTA generalizada, edema inflamatorio y desestructuración morfológica.

Desde el punto de vista morfométrico, al comparar ambos riñones experimentales tratados con PGE<sub>1</sub> y suero fisiológico con los riñones derechos del mismo animal, pensamos que si no existía diferencia significa entre el grupo control y experimental era porque la sustancia empleada protegía al riñón de la isquemia, ya que desde el punto de vista morfológico ambos riñones eran similares.

Así pues, en el grupo de PGE<sub>1</sub> se mantenían constantes el factor de esfericidad del glomérulo y el perímetro tras la evaluación a las 24 horas, mientras que si se dejaban transcurrir 7 días se mantenían constantes el diámetro, factor de esfericidad, perímetro y volumen. Esto no se observa con el grupo tratado con suero fisiológico, donde, de forma aguda, todos los parámetros morfométricos se encuentran alterados, y a los 7 días sólo se han recuperado el perímetro glomerular y el factor de esfericidad.

Al comparar los riñones experimenta-

les tratados con la misma sustancia para valorar el factor tiempo de isquemia (15 minutos frente a 1 hora), hemos encontrado que en el grupo experimental tratado con PGE<sub>1</sub> sí es de vital importancia este aspecto, ya que el área, el perímetro, el diámetro y el volumen glomerular se hallan disminuidos en todas las valoraciones morfológicas tras 1 hora de isquemia, con una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ), lo que no se comprueba con el grupo tratado con fisiológico, ya que la lesión morfológica es igual de intensa tras 15 minutos que tras 1 hora.

Al comparar el tiempo de valoración, es decir, el sacrificio del animal a las 24 horas o a los 7 días, encontramos que en los tratados con PGE<sub>1</sub> a los 7 días todos los valores morfométricos se han restablecido desde el punto de vista del área glomerular, volumen, diámetro y factor de esfericidad, es decir, mientras que al evaluarlos de una manera aguda a las 24 horas éstos se encuentran disminuidos con respecto al grupo control, a los 7 días ya están próximos a la normalidad, ya que los mecanismos de reparación –que se ponen en funcionamiento a partir de las 24 horas [43]– han sido capaces de restablecer *ad integrum* la lesión producida por la isquemia. No se puede demostrar esto mismo en el grupo sometido a fisiológico.

Al calcular una fórmula en función del tiempo, para valorar la morfología glomerular por medio del test de regresión múltiple, hemos obtenido que, tras 1 hora de isquemia, el glomérulo tiende a reducirse, resultado que coincide con lo publicado por otros autores como Ghandi et al [44] o Pagtalunan et al [45], quienes destacan que no se produce una hipertrofia

compensadora de los glomérulos funcionantes para suplir los atróficos.

Pagtalunan et al [45] realizaron un estudio en el que compararon el volumen glomerular normal renal, y tras 1 hora de isquemia, observaron que tras la isquemia el volumen se reduce un 43%. En nuestro estudio, al emplear suero fisiológico, la reducción del volumen glomerular fue de un 21%, mientras que con PGE<sub>1</sub> fue sólo de un 7%, lo que representa un tercio de la reducción observada con fisiológico; por lo tanto, podemos afirmar

que con la protección de la PGE<sub>1</sub> la lesión morfométrica es menor, ya que el volumen glomerular se encuentra significativamente conservado, al compararlo con el grupo fisiológico, o simplemente tras la isquemia sin ningún tipo de protección.

Sobre la base de todo lo expresado anteriormente, podemos afirmar que la PGE<sub>1</sub> ejerce un efecto protector de la isquemia, aunque sea discreto, de manera que al producirse una menor lesión histológica permite la reparación *ad integrum* por parte de los mecanismos reparadores celulares.

### Bibliografía

1. Novic AC, Strem SB. Surgery of the kidney. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. Campbell's urology. 7 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 3017-32.
2. Novic AC, Strem SB. Surgery of the kidney. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. Campbell's urology. 7 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 3016-7.
3. Ouriel K, Smedine NG, Ricotta JJ. Protection of the kidney after temporary ischemia: free radical scavengers. J Vasc Surg 1985; 2: 49-53.
4. Zager RA, Gmur DJ, Bredl CR, Eng MJ. Degree and time sequence of hypothermic protection against experimental ischemic acute renal failure. Circ Res 1989; 65: 1263-9.
5. Moran SM, Myers BD. Pathophysiology of protected acute renal failure in man. J Clin Invest 1985; 76: 1440-8.
6. Hanley MJ, Davison K. Prior mannitol and furosemide infusion in a model of ischemic acute renal failure. Am J Physiol 1981; 241: F556-F564.
7. Joob AW, Harman PK, Kaiser DL, Kron IL. The effect of renin-angiotensin system blockade on visceral blood flow during and after aortic cross-clamping. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 91: 411-8.
8. Mundy AR, Bewick M, Moncada S, Vane JR. Experimental assesment of prostacyclin in the harvesting of kidneys for transplantation. Transplantation 1980; 30: 251-5.
9. Avramovic V, Vlahovic P, Mihailovic D, Stefanovic V. Protective effect of bioflavonid proanthocyanidin-BP1 in glycerol-induced acute renal failure in the rat: renal stereological study. Ren Fail 1999; 21: 627-34.
10. Islam CF, Mathie RT, Dinneen MD, Kiely EA, Peters AM, Grace PA. Ischemia-reperfusion injury in the rat kidney: The effect of preconditioning. Br J Urol 1997; 79: 842-7.
11. Molitoris BA, Schrier RW. Etiología, patogenia y tratamiento de la insuficiencia renal. In Wash PC, Gittes JE, Perlmutter BJ, Stamey CA, eds. Campbell Urología. 5 ed. Philadelphia: Editorial Médica Panamericana; 1986. p. 2511-28.
12. Hepstintall RH. Anatomía. En Hepstintall RH, ed. Patología del riñón. 2 ed. Barcelona: Salvat Editores; 1980. p. 171.
13. Smolens P, Stein JH. Pathophysiology of acute renal failure. Am J Med 1981; 70: 479-81.
14. Brady HG, Brenner BM, Lieberthal M. In Brenner BM, ed. The kidney: pathology and pathophysiology of ischemic acute tubule necrosis. 5 ed. Philadelphia; 1996. p. 1207-22.
15. Boim MQ, Pavao dos Santos OF, Schor N. Biología molecular. In Schor N, Boim MA, Pavao dos Santos OF, eds. Insuficiencia renal aguda. Fisiopatología, clínica e tratamiento. Sao Paulo: Savier; 1997. p. 21-30.
16. Molitoris BA. Cellular basis of ischemic acute renal failure. In Lazarus JM, Brenner BM, eds. Acute renal failure. 3 ed. New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 1-32.
17. von Euler US. Zur Kenntnis der pharmakologischen wirkungen von nativseketen und extrakten männlicher accessorischer geschlechtsdrüsen. Arch Exp Path Pharmacol 1934; 175: 78-84.
18. Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology 1979; 77: 761-7.
19. Beck F, Thurau K, Gstraunthaler G. Patho-

- physiology and pathobiochemistry of acute renal failure in the kidney: physiology and pathophysiology. In Seldin DW, Giebisch G, eds. New York: Raven Press; 1992. p. 3157-79.
20. Gmaj P, Murer H, Kinne R. Calcium ion transport across plasma membranes isolated from rat kidney cortex. *Biochem J* 1979; 178: 549-57.
  21. Molitoris BA, Dahl R, Geerdes A. Cytoskeleton disruption and apical redistribution of proximal tubule Na(+)-K(+)-ATPase during ischemia. *Am J Physiol* 1992; 263: F488-95.
  22. Bonventre JV, Witzgall R. Cellular and molecular mechanism of ischemic acute renal failure and repair. In Goldstein RS, eds. *Mechanisms of injury in renal disease and toxicity*. 1 ed. London: CRC; 1994. p. 15-41.
  23. Monografía de Alprostadil-Alfidez.
  24. Vargas AV, Krishnamurthi V, Masih R, Robinson AV, Schulak JA. Prostaglandin E1 attenuation of ischemic renal reperfusion injury in the rat. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 713-7.
  25. Olsson AG, Carlson LA. Clinical hemodynamic and metabolic effects of intraarterial infusions of prostaglandine E1 in patients with periferal vascular disease. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 1976; 1: 429-32.
  26. Simmet TH, Peskar BA, Fitscha P, Sinzinger H, Rogatti Q, Tilsler V. Studies on pharmacokinetics, platelet function and fibrinolytic activity under various prostaglandin E1 infusion regimens. In Sinzinger H, Schror K, eds. *Prostaglandins in clinical research*. New York: Alan R. Liss; 1987. p. 365.
  27. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest* 1984; 74: 1156-64.
  28. Mayes JT, Robinson AR, Masih R. Prostaglandine E1 effect on renal reperfusion injury on chronic model. *Surg Forum* 1991; 42: 49-51.
  29. Paller MS, Manivel JC, Patten M, Barry M. Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney International* 1992; 42: 1345-54.
  30. Whisler RL, Beiqing L, Grants LS, Newhouse YG. Cyclic AMP modulation of human B cell proliferative responses: role of cAMP-dependent protein Kinases in enhancing B cell response to phorbol diesters and ionomycin. *Cell Immunol* 1992; 142: 398-415.
  31. Welles SL, Saphro D, Hechtman HB. Eicosanoid modulation of stress fibers in cultured bovine endothelial cells. *Inflammation* 1985; 9: 439-50.
  32. Tsuda T, Hamamori Y, Yamashita T, Fukumoto Y, Takai Y. Involvement of three intracellular messenger systems, protein kinase C, calcium ion and cyclic AMP, in the regulation of c-fos gene expression in Swiss 3T3 cells. *FEBS Lett* 1986; 208: 39-42.
  33. Hugnes JD, Mattar SG, Chen C, Someren A, Noe B, Suwyn CR, et al. Renal artery perfusion modifies ischemia reperfusion injury. *J Surg Res* 1996; 60: 321-6.
  34. Kerr DNS. Insuficiencia renal aguda. In Black D, Jones NF, eds. *Enfermedades renales*. 2 ed. Barcelona: Espaxs; 1970. p. 491-551.
  35. Frank RS, Frank ST, Zelenok GB, D'Alecy L.G. Ischemia with intermittent reperfusion reduces functional and morphologic damage following renal ischemia in the rat. *Ann Vasc Surg* 1993; 7: 150-5.
  36. Cochrane J, Williams BT, Banerjee A, Harken AH, Burke TJ, Cairns CB, Chapiro JI. Ischemic preconditioning attenuates functional, metabolic, and morphologic injury from ischemic renal failure in the rat. *Renal Failure* 1999; 21: 135-45.
  37. Vargas AV, Krishnamurthi V, Masih R, Robinson A, Schulak JA. Prostaglandin E1 attenuation of ischemic renal reperfusion injury in the rat. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 713-7.
  38. Alexsen RA, Cartwright VE. Renal function, cortical blood flow and morphometry in ischemic acute renal failure in the rat. *Pathology* 1979; 11: 629-40.
  39. Koyama I, Neya K, Ueda K, Omoto R. Protective effect of lipoprostaglandin E1 on postischemic renal failure. *Transplant Proc* 1987; 19: 3542-4.
  40. Williams P, López H, Britt D, Chan C, Ezrin A, Hottendorf R. Characterization of renal ischemia reperfusion injury in rats. *JMP* 1997; 37: 1-7.
  41. Kaufman RP Jr, Anner H, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. A high plasma prostaglandin to thromboxane ratio protect against renal ischemia. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 404-9.
  42. Kaufman RP, Anner H, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Vasodilator prostaglandins prevent renal damage after ischemia. *Ann Surg* 1987; 205: 195-8.
  43. Humes HD, Cieslinski DA, Coimbra TM, Messana JM, Galvao C. Epidermal growth factor enhances renal tubule cell regeneration and repair and accelerates the recovery of renal function in postischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 1989; 84: 1757-61.
  44. Ghandi M, Olson JL, Meyer TW. The contribution of tubule loss to progressive reduction in remnant kidney function. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 616.
  45. Pagtalunan ME, Olson JL, Tilney NL, Meyer TW. Late consequences of acute injury to a solitary kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 366-73.

*PREVENCIÓN DEL DAÑO RENAL  
TRAS ISQUEMIA AGUDA MEDIANTE  
LA ADMINISTRACIÓN DE PGE<sub>1</sub>.  
ESTUDIO MORFOMÉTRICO*

**Resumen.** *Objetivo. Cuantificar morfológicamente el efecto citoprotector de la PGE<sub>1</sub> sobre el glomérulo renal tras un período de isquemia renal aguda normotérmica. Material y métodos. Se utilizaron 48 ratas macho adultas de la raza Wistar. Todas fueron sometidas a nefrectomía derecha simple. Se dividieron en dos grupos: en uno se les infundió PGE<sub>1</sub> tras el pinzamiento renal y en otro se les infundió suero fisiológico tras el mismo. Los tiempos de isquemia fueron de 15 minutos y 1 hora. Tras los períodos de recuperación de 24 horas y 7 días los animales fueron sacrificados. Los riñones derechos (grupo control) y los izquierdos (experimentales) se estudiaron histológica y morfométricamente. Resultados. La mortalidad fue del 31%. El peso de los riñones tratados con suero fisiológico fue mayor que los tratados con PGE<sub>1</sub>. Las lesiones de necrosis tubular aguda fueron más evidentes en los riñones sometidos a suero fisiológico. Desde el punto de vista morfométrico, no se encontró diferencia significativa entre el grupo control y el grupo tratado con PGE<sub>1</sub> respecto al diámetro glomerular, factor de esfericidad, perímetro glomerular y volumen glomerular. Sí se encontró diferencia significativa entre el grupo control y el tratado con suero fisiológico respecto a los mismos parámetros. Conclusiones. El grupo tratado con PGE<sub>1</sub> experimentó un aumento de peso menor que el tratado con suero fisiológico debido a la disminución del edema postisquémico. La PGE<sub>1</sub> produce, frente al suero fisiológico, un efecto citoprotector medido morfométricamente. [ANGIOLOGÍA 2001; 53: 381-92]*

**Palabras clave.** *Isquemia aguda. Prostaglandina. Rata. Renal. Reperfusión.*

*PREVENÇÃO DA LESÃO RENAL  
APÓS ISQUEMIA AGUDA PELA  
ADMINISTRAÇÃO DE PGE<sub>1</sub>.  
ESTUDO MORFOMÉTRICO*

**Resumo.** *Introdução. Quantificar morfológicamente o efeito citoprotector da PGE<sub>1</sub> sobre o glomérulo renal após um período de isquemia renal aguda normotérmica. Material e métodos. Foram utilizados 48 ratos Wistar machos adultos. Foram todos submetidos a nefrectomia direita simples. Foram divididos em dois grupos: após clampagem renal, de um rim infundiu-se PGE<sub>1</sub> e no outro infundiu-se soro fisiológico. O tempo de isquemia foi de 15 minutos e 1 hora. Após os períodos de recuperação de 24 horas e 7 dias, os animais foram sacrificados. Os rins direitos (grupo de controlo) e os esquerdos (experimentais) foram estudados histológica e morfometricamente. Resultados. A mortalidade foi de 31%. O peso dos rins tratados com soro fisiológico foi maior que os tratados com PGE<sub>1</sub>. As lesões de necrose tubular aguda foram mais evidentes nos rins submetidos a soro fisiológico. Sob o ponto de vista morfométrico, não se encontrou diferença significativa entre o grupo controlo e o grupo tratado com PGE<sub>1</sub> no que diz respeito ao diâmetro glomerular, factor de esfericidade, perímetro glomerular e volume glomerular. Porém, encontrou-se diferença significativa entre o grupo de controlo e o tratado com soro fisiológico no que diz respeito aos mesmos parâmetros. Conclusão. O grupo tratado com PGE<sub>1</sub> teve um aumento de peso menor do que o tratado com soro fisiológico devido à diminuição do edema pós-isquémico. A PGE<sub>1</sub> produz, face ao soro fisiológico, um efeito citoprotector medido morfometricamente. [ANGIOLOGÍA 2001; 53: 381-92]*

**Palavras chave.** *Isquemia aguda. Reperfusão. Prostaglandina. Renal. Rato.*