



Revisión

Alteraciones renales asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos. Una revisión narrativa*Renal disorders associated with use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A narrative review***Wendolyne Leticia Martínez-Rosas¹**¹ Profesora de asignatura de la carrera de Química Farmacéutico Biológica, FES Zaragoza**RESUMEN**

Introducción. Los analgésicos no esteroideos (AINEs) son uno de los grupos de medicamentos más consumidos a nivel mundial, ya sea por prescripción o auto medicación, debido a su actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria; siendo su principal uso el tratamiento del dolor. Se estima que en Estados Unidos existen más de 111 millones de prescripciones al año y tan sólo 2.5 millones de personas llegan a presentar efectos adversos a nivel renal. La mayoría de estos efectos están relacionados con la actividad de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), debido a la función que desempeña en el riñón. Existen diversos estudios que demuestran el riesgo de presentar algún problema renal (lesión renal aguda, fallo renal, nefritis, entre otros) por el uso de AINEs. **Objetivo.** Presentar un panorama general acerca de las alteraciones renales que se presentan por el consumo de AINEs y las recomendaciones para su uso. **Desarrollo.** Se realizó una revisión de la literatura inherente al uso de los AINEs y las alteraciones renales que pueden presentarse debido al uso prolongado o a la combinación de dos o más analgésicos. **Conclusiones.** Los AINEs siguen siendo los medicamentos más prescritos y en muchas ocasiones desencadenan complicaciones que afectan la calidad de vida de los pacientes, debido a ello es importante fomentar el uso racional y generar estrategias para evitar o prevenir la aparición de dichas complicaciones.

Palabras clave: AINEs, nefrotoxicidad, daño renal, nefritis analgésica.

ABSTRACT

Introduction. Non-steroidal analgesics (NSAIDs) are the most consumed drugs worldwide, either by prescription or self-medication due to their antipyretic, analgesic and anti-inflammatory activity, specially used for pain treatments. It is estimated that in The United States there are more than 111 million prescriptions per year and only 2.5 million people have developed adverse effects at renal level. Most of these effects are related to cyclooxygenase-1 (COX-1) activity due to the role it plays in the kidney. There are several studies that show the risk of presenting a renal disorder (acute renal injury, renal failure, nephritis, among others) due to use of NSAIDs. **Aim.** Present an overview of the renal alterations that arise from the consumption of NSAIDs and the recommendations for their use. **Narrative.** A review of the literature related to use of NSAIDs and renal alterations that may occur due to their prolonged use or the combination of two or more analgesics was performed. **Conclusions.** NSAIDs are the most prescribed drugs and often trigger complications that affect the quality of patients live, therefore, it is important to encourage rational use and generate strategies to avoid or prevent the occurrence of such complications.

Keywords: NSAIDs, nephrotoxicity, kidney damage, analgesic nephritis.

Correspondencia: Wendolyne Leticia Martínez-Rosas
E.mail: qfbwendolyneirosas@gmail.com

Artículo recibido: 15 de mayo de 2019
Artículo aceptado: 25 de mayo de 2019



INTRODUCCIÓN

Dentro de los grupos de medicamentos que más se consumen a nivel mundial se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ya sea por automedicación o bajo prescripción médica; siendo su uso más común el tratamiento del dolor a nivel músculo esquelético y de la cefalea. No obstante, el uso prolongado o la prescripción de dos o más analgésicos, desencadenan problemas a nivel renal que pueden agravar el estado de salud del paciente o prolongar su hospitalización.¹⁻³

Se estima que en Estados Unidos más de 111 millones de prescripciones son por AINEs empleados para tratar múltiples condiciones, 30 billones de dosis son sin receta y tan sólo 2.5 millones de personas experimentan anualmente efectos a nivel renal por el uso de AINEs.¹ Debido a esto, es de suma importancia contar con los conocimientos sobre el uso racional y la seguridad de estos medicamentos;

derivado de ello, la presente revisión pretende dar un panorama general de aquellas alteraciones renales que se presentan por el consumo de AINEs y las recomendaciones necesarias para el uso adecuado de los mismos.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y MECANISMO DE ACCIÓN

Los AINEs son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados debido a su actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Actúan inhibiendo la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX), al interferir en la biosíntesis de prostanoideos mediante su unión en el sitio de acción, evitando su actividad sobre el ácido araquidónico liberado por la actividad hidrolítica de la fosfolipasa A2 sobre la membrana celular (Figura 1), siendo este mecanismo el responsable de los efectos tanto terapéuticos como adversos, ya que afecta las funciones fisiológicas gastrointestinales, cardiovasculares y renales.^{2,4,5}

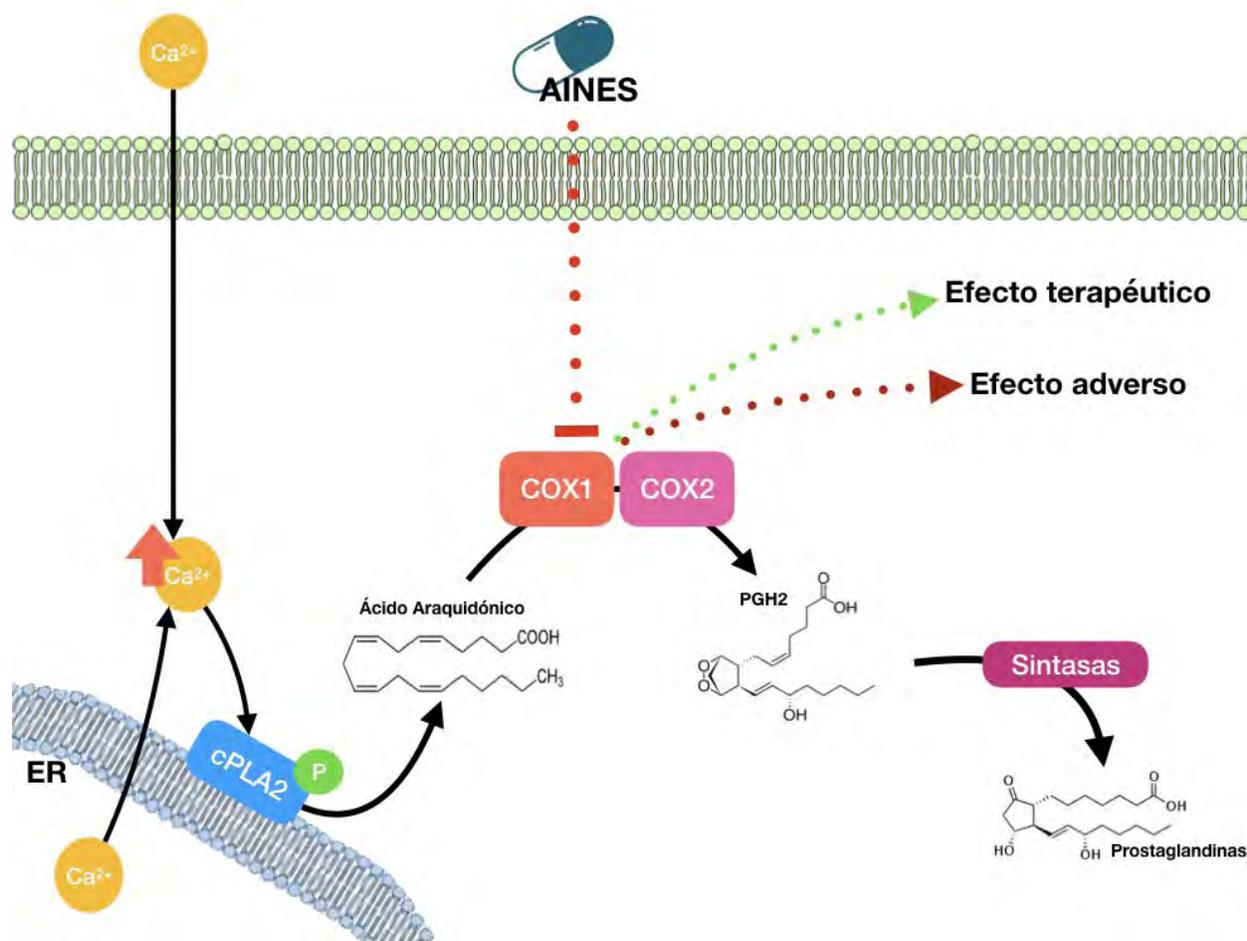


Figura 1. Mecanismo de acción de los AINEs. La activación de la función de cPLA2, responde a varios estímulos celulares como el incremento en los niveles de Ca^{2+} , liberando ácido araquidónico de las membranas celulares, el cual es convertido en PGH2 por la acción de COX y transformado en prostanoideos bioactivos debido a la acción de sintasa específicas; los AINEs actúan a nivel de COX mediante la inhibición competitiva en el sitio de acción de COX, impidiendo la unión del ácido araquidónico con la enzima.

Existen dos isoformas de la COX, la isoforma COX-1 que se encuentra presente en gran parte de los tejidos, la mucosa gástrica y las plaquetas y cuya inhibición se asocia a la disminución de la agregación plaquetaria y a mayor toxicidad gastrointestinal; y la isoforma COX-2 que es inducida durante la inflamación en tejidos como el endotelio vascular o las articulaciones, y cuya inhibición da como resultado la analgesia, aunque conlleva riesgos cardiovasculares.²

Los AINEs se pueden clasificar de acuerdo con su selectividad en no selectivos, es decir, aquellos que inhiben tanto a la isoforma COX-1 como a la COX-2 (aspirina, naproxeno); y los selectivos que son aquellos que inhiben a la COX-2 (los coxib). Otra clasificación (Figura 2), puede ser de acuerdo con su estructura química.^{3,5-8}

La mayoría de los efectos adversos relativos al uso de los AINEs se encuentran relacionados con la inhibición de la COX-1, pues dicha enzima actúa en varios sistemas relacionados con la limpieza celular. A nivel renal participa en el mantenimiento de la filtración glomerular, por lo que, en individuos con función renal comprometida, se ha demostrado una asociación tiempo-dependiente entre el incremento en la susceptibilidad a problemas renales y la utilización de AINEs no selectivos. Respecto a la COX-2, esta se asocia al mantenimiento hidroelectrolítico en el ámbito renal,

lo que empeora sus efectos en situaciones de deshidratación, disminución de perfusión renal o daños renales previamente existentes.⁸

ALTERACIONES RENALES POR AINEs

Los riñones son de los órganos más importantes debido a su función excretora y a que reciben alrededor del 25% de todo el gasto cardíaco. Para que su función de filtración sea adecuada estos órganos disponen de mecanismos regulatorios, como la síntesis de prostaglandinas, que actúa en el mantenimiento de la tasa de filtración glomerular (TFG) y de la homeostasis renal. Como ya se ha mencionado, los AINEs alteran la función renal debido a la inhibición de la COX-1 que regula la filtración glomerular y de la COX-2 que interviene en la excreción de agua y sal. Dentro de los factores de riesgo que predisponen a los pacientes a presentar alguna alteración renal por AINEs, se encuentra la edad mayor a 65 años, enfermedades cardiovasculares, diabetes, dosis elevadas de los AINEs, el uso de otros medicamentos nefrotóxicos e historial de enfermedad renal crónica (ERC). En diversos estudios se ha encontrado que el riesgo de fallo renal agudo se duplica con el tratamiento de cualquier AINE, reportándose un riesgo relativo (RR) de 2.05 y hasta en el 15 % de los casos la lesión renal aguda es causada por AINEs.^{1,2,8}

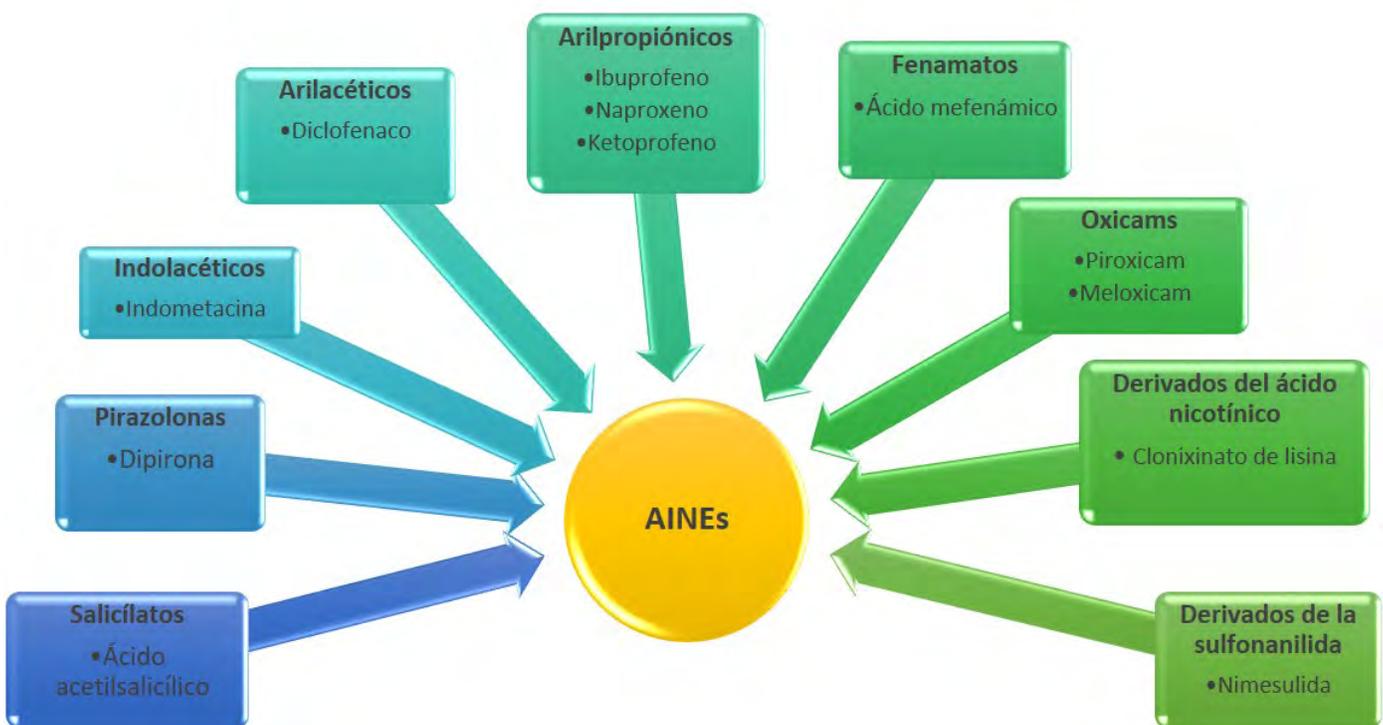


Figura 2. Clasificación de AINEs de acuerdo a su estructura.

**Cuadro 1. Hallazgos de alteraciones renales asociadas a los AINEs.**

| Autor/Año | Objetivo | Tipo de estudio | Hallazgos |
|---|---|-------------------------------------|---|
| Kang, et al. (2015) ¹¹ | Estimar el riesgo de desarrollo de enfermedad renal en estado terminal que requieren diálisis por la exposición a corto plazo a los AINEs. | Casos y controles | <p>El uso de AINEs es un factor de riesgo asociado con el inicio de diálisis. RM ajustado de 2.73 para AINEs no selectivos, RM de 1.70 para AINEs selectivos.</p> <p>Los usuarios que tiene AINEs por vía oral, tienen 3.74 veces más probabilidad de desarrollar enfermedad renal terminal, sin embargo, esto aumenta con el uso parenteral de AINEs (en 2 semanas RM ajustada de 8.66).</p> <p>Otros probables factores de riesgo renal que se detectaron por uso de AINEs a corto plazo, fue cuando los pacientes eran ingresados en la UCI (RM ajustado: 6.17), o que recibían medio de contraste para el diagnóstico/procedimientos de intervención (RM ajustada: 5,89), o que presentaban una infección del tracto urinario (RM ajustada: 4,09), o que tenían neumonía (RM ajustada: 5,86). El daño renal perjudicial podría haberse prevenido si los AINEs no se hubieran utilizado simultáneamente.</p> |
| Ingrasciotta, et al. (2015) ¹² | Evaluar la asociación entre el uso de AINEs individuales y el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) en la población general | Casos y controles | Se encontró que el ketorolaco (RM ajustada: 2.54; IC 95%: 1.45-4.44) tiene mayor riesgo de desencadenar ERC subclínica a través del daño renal agudo y la exposición a largo plazo a oxicams (RM ajustada de 1.68; IC 95%: 1.15-2.44), especialmente meloxicam (RM ajustada de 1.98; IC 95%: 1.01-3.87) y piroxicam (RM aj. de 1.95; IC 95%: 1.19-3.21). |
| Ungprasert et al. (2015) ⁹ | Realizar una revisión y meta análisis de estudios observacionales que comparan el riesgo de lesión renal aguda (LRA) con usuarios de AINEs vs no usuarios, con la finalidad de proporcionar índices de riesgo para AKI asociado al uso de cada AINEs. | Revisión sistemática y metaanálisis | El riesgo para LRA por AINEs tradicionales oscilaron entre 1.58 y 2.11 |

Cuadro 1. Hallazgos de alteraciones renales asociadas a los AINEs.

| Autor/ Año | Objetivo | Tipo de estudio | Hallazgos |
|------------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| Chou, et al. (2016) ¹³ | Evaluar la asociación dependiente del tiempo del uso de AINEs selectivos y no selectivo con LRA | Cohorte de casos y controles anidados | El uso de AINEs no selectivos se asoció con un mayor riesgo de hospitalización por lesión renal aguda dentro del primer mes de la primera prescripción. |
| Zhang, et al. (2017) ¹⁴ | Revisar sistemáticamente los estudios de alta calidad, observacionales basados en poblaciones que cuantificaran el riesgo de insuficiencia renal aguda debido a los AINEs en la población general y personas con enfermedad renal crónica preexistente. | Revisión sistemática y metaanálisis | La exposición a los AINEs se asoció con un aumento aproximadamente de 1.5 veces de desarrollar LRA en la población general y en las personas con ERC. Se encontró que la probabilidad de desarrollar LRA aumenta en más del 50% en las personas que estuvieron expuestas a los AINEs, tanto como en la población general y aquellas personas con ERC, mientras que en las personas mayores la probabilidad se duplica. |

Abreviaturas. ERC: enfermedad renal crónica; LRA: lesión renal aguda; Razón de momios ajustado: RM ajustado.



A nivel renal los AINEs reducen el flujo sanguíneo, causando obstrucción tubular a través de la deposición de cristales, e inducen la citotoxicidad y los mecanismos de lesión inmunes mediados por células que conducen a la aparición de lesión renal aguda. Esto se debe a la inhibición de la COX-1, que es la principal enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas, lo cual pondría en peligro el mecanismo de compensación dirigiendo a la disfunción renal aguda.⁹

En el caso de la necrosis isquémica inducida por AINEs, está surge como resultado de la inhibición de la vasodilatación aferente que es mediada por las prostaglandinas; además, se incrementa el riesgo con la reducción del flujo sanguíneo peritubular. La nefritis intersticial con síndrome nefrótico constituye otra forma de lesión renal aguda inducida por AINEs, en este caso se describe proteinuria nefrótica en torno al 80% de los pacientes, aunque cabe mencionar que esta nefritis también se puede presentar sin el síndrome nefrótico. Esta nefritis puede ser atribuida a una reacción de hipersensibilidad tardía, siendo el principal factor, la exposición prolongada a los AINEs.^{8, 10}

En el Cuadro 1, se presentan algunos estudios que se han realizado sobre las alteraciones renales que surgen debido al uso de los AINEs, encontrándose que estas tienden a incrementar en aquellos pacientes con factores de riesgo y con aquellos que cursan con algún tipo de patología renal.^{9,11-14}

PREVENCIÓN

Los AINEs representan el 6% de prescripciones por receta en la atención primaria; sin embargo, la exposición a este tipo de medicamentos es mayor debido a la automedicación. Dado que los AINEs son un grupo de medicamentos que se prescriben comúnmente y en algunas ocasiones de forma inadecuada, es importante considerar el estado del paciente y los factores de riesgo que puedan predisponer al paciente a presentar alguna alteración renal.^{1,2,10,15}

En el Cuadro 2 se presenta una recopilación de recomendaciones que se deben considerar antes de la prescripción y posterior a la administración de AINEs.

CONCLUSIONES

A pesar de la evidencia científica respecto a los efectos adversos y contraindicaciones inherentes al uso de los AINEs, estos siguen constituyendo el grupo de medicamentos más prescrito y en muchas ocasiones se emplean sin considerar los factores de riesgo de los pacientes o la medicación previa, desencadenando en

ellos otras complicaciones que puedan poner en riesgo la calidad de vida; haciendo necesario fomentar su uso racional y generar estrategias para evitar o prevenir la aparición de dichas complicaciones.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM. Se agradece la colaboración del MVZ. Joselo Ramón Martínez Rosas en el diseño y elaboración de la Figura 1 del presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Rahman S, Malcoun A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase-2, and the kidneys. *Prim Care - Clin Off Pract* 2014; 41(4): 803–21.
2. Aranguren RI, Elizondo RG, Azparren AA. Consideraciones de seguridad de los AINE. *Boletín Inf Farmacoter Navarra*. 2016; 24(2): 1–13.
3. Solomon DH. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects. *Up To Date*. Wolters Kluwer; 2016. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects>
4. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015; 8(1): 105–18.
5. Batlouni M. Antiinflamatorios no esteroides: Efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales: Artículo de revisión. *Soc Bras Cardiol*. 2010; 94(4): 538–46.
6. Rosas J, Santos G, Martín R, et al. Antiinflamatorios no esteroideos. En: Castellano JA, Román JA, Rosas JC. *Enfermedades reumáticas: Actualización SVR*. Valencia: Sociedad Valenciana de Reumatología; 2015.p.469-476.
7. Laurence L. Brunton, John S. Lazo KLP. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11ª ed. Nueva York: Mc Graw-Hill Interamericana; 2007.
8. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019; 41(1): 124–30.

Cuadro 2. Recomendación en el uso de AINEs.

| Recomendaciones | Autor/Año |
|--|---|
| En necrosis papilar interrumpir el uso de AINEs y evitar su uso crónico. | Lucas et al. (2019) ⁸ |
| Se debe sopesar el riesgo de lesión renal aguda y otros eventos adversos relacionados con AINEs, de ser posible preferir estrategias para el consumo con la mínima cantidad de fármaco para la duración más corta en lugar del tratamiento a largo plazo | Ungprasert et al. (2015) ⁹ |
| Evitar el uso crónico de AINEs, en pacientes con una filtración glomerular <60mL/min/1.73m y otras condiciones o factores de riesgo como insuficiencia cardíaca o cirrosis. Evitar el uso de AINEs antes de iniciar un procedimiento como contraste radiológico. | Luciano et al. (2019) ¹⁰ |
| Prescribir con cautela los AINEs de forma parenteral en pacientes con riesgo de deterioro de la función renal. | Chang et al. (2015) ¹¹ |
| Antes de prescribir AINEs considerar si el paciente presenta alguna infección en vías urinarias, neumonía o recibirá medio de contraste para el diagnóstico/procedimientos de intervención. | |
| Los AINEs se deben prescribir a la menor dosis efectiva y durante el menor tiempo posible. En general se debe considerar otras opciones de tratamiento antes de prescribir AINEs | Oscanoa-Espinoza y Lizaraso-Soto (2015) ¹⁶ |
| <p>En enfermos reumáticos crónicos que reciben AINE se deberá evaluar la función renal mediante la estimación del filtrado glomerular.</p> <p>Se deberá evaluar la función renal al menos una vez al año, en pacientes reumáticos crónicos que reciben AINEs.</p> <p>En pacientes con ERC en estadio 3, con comorbilidad renal y cardiovascular asociada, no se recomienda el uso de AINEs, salvo en situaciones especiales y con estricta vigilancia clínica. No se deberá emplear dosis mayores a la recomendada de AINEs, especialmente de COXIB.</p> <p>En pacientes con ERC estadio 4 y 5 el empleo de AINEs está contraindicado.</p> | |
| Controlar los niveles de creatinina y potasio si se está usando y no se puede evitar un IECA o un ARA II con diuréticos y un AINE. De este último prescribir uno que tenga un tiempo de vida media corta y procurar retirarlo lo más pronto posible. | Bobé-Armant et al. (2019) ¹⁷ |



9. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(4): 285–91.
10. Luciano R, Perazella MA, Palevsky PM, Sheridan AM. NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure). UpToDate [internet]. 2019 [consultado abril de 2019]. 1-19. Disponible en: <https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/nsaids-acute-kidney-injury->
11. Chang YK, Liu JS, Hsu YH, Tarng DC, Hsu CC. Increased risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) requiring chronic dialysis is associated with use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Nationwide case-crossover study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(38):e1362. doi: 10.1097/MD.0000000000001362.
12. Ingrassiotta Y, Sultana J, Giorgianni F, Fontana A, Santangelo A, Tari DU et al. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: A population-based case control study. *PLoS One.* 2015; 10(4): 1–14
13. Chou CI, Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Yang CY, Kuo SC, et al. Adverse effects of oral nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs on hospitalization for acute kidney injury: A nested case-control cohort study. *Medicine.* 2016; 95(9): 1–5.
14. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1): 1–12.
15. Pai AB. Keeping kidneys safe: The pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc.* 2015; 55(1): e15–25.
16. Oscanoa-Espinoza T, Lizaraso-Soto F. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: gastrointestinal and cardiovascular and renal safety. *Rev Gastroenterol Peru.* 2015; 35(1): 63–71.
17. Bobé-Armant F, Buil-Arasanz M. E, Trubat-Muñoz G, Martín-Lorente A, González-Pérez G. Abordaje y tratamiento de la insuficiencia renal crónica a partir de los 80 años. *FMC Form Medica Contin en Aten Primaria.* 2019; 26(1): 13–25.