

Antiinflamatorios no esteroideos y enfermedad renal crónica

María Pérez Fernández¹, Jessy Korina Peña Esparragoza¹, Diego Rodríguez Puyol^{1,2}

¹Sección de Nefrología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

²Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Madrid

NefroPlus 2021;13(2):12-14

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Wan y cols. plantean, en este interesante artículo publicado en el *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (CJASN)¹, que la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se asocia a una mayor incidencia de aparición de enfermedad renal crónica (ERC) y a una mayor progresión de esta en individuos asiáticos. Las fortalezas del artículo radican en la enorme población analizada, casi dos millones de individuos mayores de 18 años; la posibilidad de documentar razonablemente la ingesta de AINE al menos durante 4 semanas, y el excelente análisis estadístico. Como consecuencia de la posibilidad de acceder a un número de registros tan importante, un valor secundario radica en el hecho de que han podido comparar diferentes AINE si bien estos resultados son más cuestionables y los propios autores dedican gran parte de su discusión a tratar de aclarar las diferencias observadas.

Un cuasiparadigma de la nefrología, que ha permeado con enorme éxito toda la comunidad médica, es que los AINE son «malos» para el riñón. Muchos de nosotros hemos comprobado la aparición de deterioros agudos de la función renal en pacientes que reciben AINE, sobre todo en situaciones en que la dinámica intraglomerular está comprometida²; hemos asistido a descompensaciones clínicamente evidentes de la presión arterial tras su administración^{3,4}, e incluso hemos considerado su importancia patogénica en el desarrollo de hipercaliemias junto con otros factores moduladores de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{5,6}. Es más, muchas veces, en pacientes con una causa oscura de ERC, hemos atribuido el origen de esta a la ingesta crónica de estos moduladores de la ciclooxigenasa, llegando incluso a realizar el diagnóstico de nefropatía por analgésicos. La nefropatía por analgésicos es una entidad clínica bastante bien definida⁷, por fortuna cada vez más rara, que se ha puesto en relación con la ingesta simultánea de derivados del paraaminofenol y AINE⁸, y que no coincide con el deterioro casi

siempre moderado de la función renal que se supone que pueden desarrollar individuos consumidores habituales de inhibidores de la ciclooxigenasa.

Con todo, volviendo al estudio de Wan y cols., los abrumadores datos presentados podrían hacer pensar que, al menos en la población asiática, la ingesta crónica de AINE favorece el desarrollo de grados variables de ERC y, por supuesto, condiciona una peor evolución de la función renal en pacientes con filtrado glomerular disminuido. Desafortunadamente, las conclusiones que se pueden extraer del estudio distan mucho de ser tan categóricas.

En primer lugar, además de las limitaciones en el diseño del estudio, tenemos que recordar que se trata de un estudio de «asociación» y no de «causalidad». Este es un problema que se repite sistemáticamente en la literatura científica y que nunca debe ser olvidado. El hecho de que dos fenómenos estén relacionados no significa que haya una relación de causa y efecto entre ellos. En el caso concreto de este estudio, es difícil de asumir que, por tomar durante 4 semanas un AINE, se pueda producir un deterioro crónico de la función renal. ¡Serían fármacos extremadamente peligrosos! Lo que los autores infieren y no es difícil de aceptar por parte de los lectores del artículo es que alguien que toma regularmente AINE, documentado durante 4 semanas, va a tomar regularmente este tipo de fármacos y, en consecuencia, la función renal acabará deteriorándose. Sin embargo, lo que no es tan evidente, aunque también es fácil de comprender, es que los individuos que toman más AINE lo hacen, en la mayor parte de los casos, porque tienen enfermedades subyacentes que les producen dolor. Y lo que ya no podemos saber, con los datos que se nos muestran, es si el deterioro renal se debe a los fármacos o al sustrato patológico que condiciona su uso. De hecho, es un fenómeno bien conocido que la inflamación crónica condiciona un mayor daño vascular^{9,10} y esto también podría ocurrir en la microcirculación renal. A propósito de esta observación, la prevalencia de enfermedad vascular periférica en los pacientes del estudio que tomaban AINE duplicaba la de los individuos controles (v. la tabla 1 del artículo que se está analizando).

Los propios autores del estudio reconocen una serie de problemas metodológicos en este, como la heterogeneidad de la población incluida desde el punto de vista de la indicación de tratamiento con AINE, la imposibilidad de cuantificar correcta-

Correspondencia: Jessy Korina Peña Esparragoza

Sección de Nefrología.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Carretera de Alcalá, s/n. 28805 Meco. Madrid.

korinapenae@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

mente la ingesta total de estos fármacos durante el periodo de seguimiento o las diferencias entre los grupos que tomaban diferentes compuestos. Sin embargo, en el manuscrito se discuten adecuadamente todos estos problemas y, sobre todo, se pone en evidencia la imposibilidad de realizar un diseño perfecto destinado a dar una respuesta unívoca y definitiva a la pregunta de si la ingesta crónica de AINE es deletérea, a medio y largo plazo, para el riñón. Un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para tratar de dar respuesta a la aparición de un posible efecto tóxico renal no parece ni viable ni éticamente aceptable. En consecuencia, analizan las evidencias previas, cuestionan la validez de muchas de estas publicaciones y acaban concluyendo, a la vista de sus resultados, que la asociación que detectan es muy significativa. No obstante, hay un aspecto metodológico que no ha sido tenido en cuenta ni por los propios autores ni por los editores del CJASN, y es la utilización del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) para evaluar el filtrado glomerular estimado. El MDRD fue validado en el año 1999 para pacientes con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m²¹¹, es decir, es una determinación fiable del filtrado glomerular a partir de un estadio 3 de insuficiencia renal. Los coeficientes que se utilizan en este algoritmo matemático se han adaptado a diferentes grupos poblacionales, como los asiáticos¹². Las dudas metodológicas que el MDRD ha planteado en poblaciones con filtrados glomerulares normales han condicionado el uso, cada vez más sistemático, del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para evaluar el filtrado glomerular estimado en todos sus rangos de valores^{13,14}. Si se analiza la población incluida en el presente estudio, el 95% de todos los pacientes tenían filtrados basales entre 60 y 168 ml/min/1,73 m², es decir, el filtrado glomerular solo se habría estimado adecuadamente en unos 100.000 individuos. ¿En cuánto ha podido afectar esto a la calidad de los resultados? Probablemente poco en lo que se refiere a la aparición *de novo* de filtrados inferiores a 60 ml/min/1,73 m², pero probablemente mucho en la reducción de más del 30% del filtrado estimado, uno de los eventos patológicos que ellos consideran y, por supuesto, en el evento patológico combinado que ellos también consideran. Si un paciente pasa de un filtrado glomerular estimado de 130 ml/min/1,73 m² a uno de 91 ml/min/1,73 m² y ambas estimaciones se han realizado con el MDRD, lo cual no ha sido validado para este rango de funciones renales, ¿qué significado tiene esta reducción?

Vamos a finalizar estos comentarios analizando otro de los resultados relevantes del manuscrito, las posibles diferencias entre

los distintos AINE. Con los resultados en la mano, nos sentiríamos inclinados a prescribir a nuestros pacientes ibuprofeno y ácido mefenámico, evitando el etoricoxib y, probablemente, el sulindac. No obstante, no creemos que este artículo sirva para responder adecuadamente a la pregunta de cuál es el mejor AINE para ser prescrito de una forma crónica mantenida o para ser utilizado en pacientes con ERC. Además de todos los comentarios anteriores, la drástica reducción del tamaño muestral hace que la potencia de los hallazgos, a pesar de su significación estadística, disminuya considerablemente respecto a las conclusiones que se obtienen en el conjunto total de la población. Un diseño experimental mucho más adecuado, el del estudio PRECISION¹⁵, prospectivo con celecoxib, naproxeno e ibuprofeno en unos 24.000 pacientes, y mucho más controlado desde el punto de vista de la homogeneidad poblacional (solo incluía pacientes con artrosis y artritis reumatoide) y de la ingesta de fármacos, concluía que el celecoxib era superior al ibuprofeno en la prevención de eventos renales si bien la población no era asiática ni la definición de eventos renales superponible. Y rebuscando en la historia de nuestro conocimiento médico, el grupo de G. Remuzzi, en 1986, ya sugería que el sulindac era superior al ácido acetilsalicílico, utilizado a dosis de AINE, en la prevención de posibles cambios en la función glomerular, por su menor afinidad por las enzimas renales¹⁶.

Hechas todas estas consideraciones, ¿cómo deberíamos aplicar toda esta información en la práctica clínica? Perdiendo el miedo a los AINE, tanto en situaciones agudas como crónicas, pero nunca perdiéndoles el respeto. Si están indicados, haya que utilizarlos. Y tratar de minimizar su uso, siempre que sea posible. Pero debe recordarse que, en procesos agudos, los posibles cambios en la filtración glomerular, la presión arterial o la caliemia son prácticamente siempre reversibles: hay que monitorizarlos e implementar las posibles medidas de control, pero al final los pacientes volverán a sus condiciones basales, siempre que hayamos procedido correctamente. Y crónicamente, debemos convencer a los pacientes de que nos preocupa su bienestar y los pueden tomar, pero que también nos preocupa su evolución en el tiempo y los periodos de ingesta deben ser limitados. Por supuesto, en poblaciones asiáticas quizás haya que ser algo más restrictivos.

Conflicto de intereses

Los Dres. María Pérez Fernández, Jessy Korina Peña Esparragoza y Diego Rodríguez Puyol declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wan EYF, Yu EYT, Chan L, Mok AHY, Wang Y, et al. Comparative Risks of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16:898-907.
2. Camin RM, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: "The Triple Whammy". Nefrologia. 2015;35:197-206.
3. Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM, Barua M, Martin D, et al. Frequency and associations of prescription nonsteroidal antiinflammatory drug use among patients with a musculoskeletal disorder and hypertension, heart failure, or chronic kidney disease. JAMA Intern Med. 2018;178:1516-25.
4. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. Nat Rev Cardiol. 2020;17:574-84.

5. Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, McArthur E, Roshanov PS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1145-54.
6. Lafrance JP, Miller DR: Dispensed selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of moderate to severe hyperkalemia: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60:82-9.
7. Vadivel N, Trikudanathan S, Singh AK. Analgesic nephropathy. *Kidney Int*. 2007;72:517-20.
8. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1801-8.
9. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357-61.
10. Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science*. 2015;349:316-20.
11. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
12. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2937-44.
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
14. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56:486-95.
15. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, et al. PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375: 2519-29.
16. Bertani T, Benigni A, Cuttillo F, Rocchi G, Morelli C, et al. Effect of aspirin and sulindac in rabbit nephrotoxic nephritis. *J Lab Clin Med*. 1986;107:261-8.