



CARTAS

Síndrome nefrótico asociado a celecoxib

A. E. Sirvent, R. Enríquez, F. Amorós y A. Reyes

Sección de Nefrología. Hospital General Universitario de Elche.

Sr. Director:

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) bloquean la función homeostática de las prostaglandinas a nivel gastrointestinal y renal, y por tanto son potencialmente lesivos. Una nueva clase de AINE, los coxibs, inhibe selectivamente la ciclooxigenasa 2 (COX-2) implicada específicamente en procesos de inflamación local y dolor¹. Los inhibidores selectivos de la COX-2 aparecen así con menor incidencia de complicaciones gastrointestinales; sin embargo, los efectos renales no están perfectamente definidos¹.

Presentamos el caso de una mujer de 70 años que consultó por cuadro de edemas en miembros inferiores de 2 meses de evolución. Tratada con atorvastatina por una hiperlipidemia combinada conocida desde hacía 7 años. Había tomado celecoxib 200-400 mg al día durante 6 meses y después 200-400 mg a la semana, en los últimos 4 meses por un traumatismo de rodilla derecha. En la exploración física destacaba presión arterial de 130/74 mmHg, afebril, signos degenerativos artrósicos en rodilla derecha, edemas pretibiales y maleolares bilaterales. Analítica: urea 52 mg/dL, creatinina 1,97 mg/dL, albúmina 2,2 mg/dL, colesterol 444 mg/dL, triglicéridos 223 mg/dL, Na 141 mEq/L, K 4,54 mEq/L, fibrinógeno 963 mg/dL, IgG 303 mg/dL, IgA 237 mg/dL, IgM 86 mg/dL, C3 128 mg/dL, C4 39 mg/dL. Hemograma, hemostasia, transaminasas, bilirrubina total, LDH, fosfatasa alcalina, gasometría venosa, hormonas tiroideas, ANA, ANCA, anti-TPO, serología para virus hepatitis B y C, VIH negativos o normales. Orina de 24 h: proteinuria de 8,4 g con patrón mixto glomerular-tubular, sedimento de orina: 12-20 hematíes por campo y cultivo negativo. Ausencia de pico monoclonal en suero y en orina. Rx tórax sin hallazgos patológicos. Ecografía abdominal con quistes simples renales bilaterales y adelgazamiento de cortical renal, y resto normal. Ante la posible asociación del síndrome nefrótico con el celecoxib se suspen-

dió éste manteniéndose la atorvastatina junto a restricción hidrosalina, antiagregación y protección gástrica. Los edemas fueron desapareciendo progresivamente, con normalización de la función renal y remisión total de la proteinuria y de la microhematuria en 20 días.

La inhibición selectiva de la COX-2 por una nueva clase de AINE se presentaba inicialmente prometedora en la reducción de efectos adversos. Sin embargo, la COX-2 se expresa en los tejidos renales, y además esta expresión se incrementa en estados hiperreninémicos y de depleción hidrosalina^{1,2}. Por otra parte, los coxibs podrían perder su selectividad a altas dosis inhibiendo de igual forma la COX-1³. En este sentido, los inhibidores selectivos de la COX-2 no parecen ofrecer ventajas frente al resto de AINE con respecto a la regulación hidroelectrolítica o del filtrado glomerular¹. La nefrotoxicidad por los inhibidores de la COX-2 incluye así retención de sodio y potasio, hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda funcional y nefritis intersticial aguda y crónica^{1,3,4-7}.

Hasta donde conocemos tan sólo existen dos casos de síndrome nefrótico asociados a inhibidores de la COX-2^{4,5}, y específicamente al celecoxib. El primero se refiere a una mujer de 78 años con historia de una artritis reumatoide y un síndrome nefrótico con histología de nefropatía membranosa que remitió paulatinamente en unos meses tras las suspensión del celecoxib⁴. El otro es un varón de 59 años con insuficiencia renal y síndrome nefrótico con nefritis intersticial aguda y una enfermedad de cambios mínimos por biopsia renal. El paciente precisó además un curso de esteroides para la resolución del cuadro. En ambos pacientes las alteraciones renales aparecieron, respectivamente, a los 7 y 12 meses del inicio del coxib. La duración en la utilización del fármaco parece un factor de riesgo asociado a este tipo de nefropatía sin que se hayan definido claramente otros⁵. Estas nefropatías son de probable naturaleza idiosincrásica, y es plausible que estén mediadas inmunológicamente^{3,5}. La estructura molecular del AINE se ha implicado ocasionalmente en la patogénesis de la glomerulopatía, pero los inhibidores de la COX-2 no están estructuralmente relacionados con los no selectivos⁵.

Por otra parte, puede ser importante la reducción en la síntesis de prostaglandinas; los AINE bloquean el ciclo del ácido araquidónico y se favorece así la for-

Correspondencia: Dra. Ana Esther Sirvent Pedreño
Sección de Nefrología
Hospital General Universitario
Camí de L'Almazara
03203 Elche

mación de leucotrienos vasoactivos y proinflamatorios por la vía de la lipooxigenasa^{4-5,7}.

En nuestra paciente no se puede descartar estrictamente la existencia de una nefropatía membranosa idiopática de base con remisión espontánea, pero es infrecuente que éstas se resuelvan sin tratamiento en los primeros 6 meses del diagnóstico⁸. La desaparición de las alteraciones renales con la retirada del fármaco hace verosímil la relación entre el síndrome nefrótico y el celecoxib en esta enferma.

Este caso apoya la asociación entre síndrome nefrótico y celecoxib como parte del espectro de los efectos secundarios renales de los inhibidores selectivos de la COX-2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brater DC, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ: Renal effects of COX-2-selective inhibitors. *Am J Nephrol* 21: 1-15, 2001.
2. Brater DC: Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum* 32: 33-42, 2002.
3. Rocha JL, Fernández-Alonso J: Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor, rofecoxib. *Lancet* 357: 1946-1947, 2001.
4. Markowitz GS, Falkowitz DC, Isom R, Zaki M, Imaizumi S, Appel GB, D'Agati VD: Membranous glomerulopathy and acute interstitial nephritis following treatment with celecoxib. *Clin Nephrol* 59: 137-142, 2003.
5. Alper AB, Meleg-Smith S, Krane NK: Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 40: 1086-1090, 2002.
6. Henao J, Hisamuddin I, Nzerue CM, Vasandani G, Hewan-Lowe K: Celecoxib-induced acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 39: 1313-1317, 2002.
7. Brewster UC, Perazella MA: Acute tubulointerstitial nephritis associated with celecoxib. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1017-1018, 2004.
8. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, Ritchie S and the Toronto glomerulonephritis study group: A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 320: 210-5, 1989.