



Nefritis tubulointersticial asociada al tratamiento con inhibidores de la Cox-2, celecoxib y rofecoxib

M. Ortiz, C. Mon, M. J. Fernández, R. Sánchez, F. Álvarez Ude y F. Mampaso*

Servicio de Nefrología. Hospital de Segovia. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal.

RESUMEN

El efecto nefrotóxico de los inhibidores selectivos de la Cox-2 es poco conocido. El principal beneficio de los inhibidores de la Cox-2 con respecto a los AINES clásicos es la producción de un efecto analgésico muy similar, pero con menos efectos secundarios a nivel gastrointestinal. Sin embargo, sus efectos sobre la función renal son poco conocidos todavía y su seguridad a largo plazo está todavía por definir. El uso de inhibidores selectivos de la Cox-2 como analgésicos y antiinflamatorios es cada vez más frecuente en nuestro medio. Nosotros referimos dos casos de nefritis tubulointersticial confirmadas por biopsia renal, asociadas a la toma de los dos inhibidores de la Cox-2 comercializados en la actualidad, celecoxib y rofecoxib. Ambos se presentaron en mujeres de edad avanzada, cursaron con importante afectación del estado general y fracaso renal agudo. En el primer caso, la biopsia renal mostró una nefritis tubulointersticial aguda (NTI) muy abigarrada en su expresión histológica. En el segundo, se asoció con importantes datos de cronicidad. Los dos casos se trataron con esteroides con buena evolución de la función renal.

Palabras clave: ***Inhibidores selectivos de la Cox-2, nefritis tubulointersticial.***

TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS ASSOCIATED WITH TREATMENT WITH SELECTIVE COX-2 INHIBITORS, CELECOXIB AND ROFECOXIB

SUMMARY

The nephrotoxic effect of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) has been widely described. The main benefit of the Cox-2 inhibitors in relation to the NSAIDS is the production of a very similar analgesic effect, but with fewer gastrointestinal side effects. However, their effects on renal function are little known as yet and their long-term safety is still pending definition. The use of selective Cox-2 inhibitors as anti-inflammatory analgesic is becoming more and more common in our envi-

Recibido: 5-III-2004.

En versión definitiva: 7-VI-2004.

Aceptado: 7-VI-2004.

Correspondencia: Dra. Milagros Ortiz
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Segovia.
Carretera de Ávila s/n.
40002 Segovia (España)
E-mail: milaortiz@wanadoo.es

ronment. We report two cases of tubulointerstitial nephritis confirmed by renal biopsy, associated with administration of the two Cox-2 inhibitors currently available on the market, celecoxib and rofecoxib. In both cases, we were talking about elderly women, with deterioration of the general condition and acute renal failure. In the former case, renal biopsy showed an acute tubulo-interstitial nephritis (TIN) so highly «variegated» in its histologic expression. In the second case, was associated with strong indications of chronicity. Treatment with steroid was initiated in both patients and improvement of renal function was observed.

Key words: Cox-2 selective inhibitors. Acute and Chronic tubulointerstitial nephritis.

INTRODUCCIÓN

El efecto nefrotóxico de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no selectivos está ampliamente descrito pudiendo producir alteraciones hidroelectrolíticas, HTA, fracaso renal hemodinámico, lesiones glomerulares, necrosis de papila y nefritis tubulointersticial (NTI)¹⁻³. El principal beneficio de los inhibidores de la Cox-2 con respecto a los AINES no selectivos es la producción de un efecto analgésico y antiinflamatorio muy similar, pero con un menor número de efectos secundarios a nivel gastrointestinal⁴⁻⁷. Sin embargo, los efectos tanto sobre la función renal como a otros niveles son todavía poco conocidos⁸ y su seguridad a largo plazo está por definir. La edad cada vez más avanzada de nuestra población, el uso más frecuente de fármacos analgésicos y antiinflamatorios para el tratamiento de patologías crónicas y la automedicación van a determinar posiblemente una mayor iatrogenia renal relacionada con estos fármacos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 83 años con historia de hipertensión arterial controlada con dieta, bronquitis crónica leve y accidente isquémico transitorio a nivel vertebrobasilar en 1994, por lo que estaba antiagregada con ácido acetil salicílico a dosis de 100 mg/día. Quince días antes del ingreso comienza con deterioro del estado general, astenia y debilidad en miembros inferiores. Una semana después del inicio de los síntomas comienza con inflamación en tobillos y manos, así como con dolor en miembros inferiores iniciándose tratamiento con celecoxib 200 mg/día. Seis días después del inicio de dicho tratamiento refiere un empeoramiento del estado general, por lo que acude a urgencias.

En la exploración estaba pálida y presentaba cierto grado de deshidratación cutáneo-mucosa. No se objetivaron lesiones cutáneas. La analítica mostró los siguientes

datos: Leucocitos 12180/mcL sin eosinofilia, Hb 9 gr./dl, Hto 28,4%, VCM 78,2 fl y plaquetas 276.000/mcL. La creatinina al ingreso era de 4,7 mg/dl. El potasio era de 4,6 mEq/l sin acidosis metabólica acompañante. El sedimento de orina mostraba 3-6 hematíes por campo. La proteinuria en orina de 24 horas era de 0,76 g. La PCR era de 5 mg/dl. El urocultivo realizado fue negativo. La electroforesis en sangre y orina, las inmunoglobulinas y el complemento (C3, C4) fueron normales. El factor reumatoide era menor de 20 UI/ml. Los anticuerpos antinucleares, los antimembrana basal glomerular y los ANCA fueron negativos, así como las serologías para VHB, VHC y VIH. La ecografía renal mostró riñones de tamaño y morfología normal con buen grosor cortical. Durante el ingreso presentó fiebre sin foco siendo negativo el estudio microbiológico.

Ante la ausencia de mejoría de función renal, una vez corregidos los posibles factores funcionales, se realizó biopsia renal. Ésta mostró 10 glomérulos, ninguno de ellos esclerosado, junto con importante daño a nivel tubulointersticial (fig. 1, 2): Necrosis severa del epitelio tubular con presencia de células apoptóticas; ocupación de la luz tubular por restos celulares en

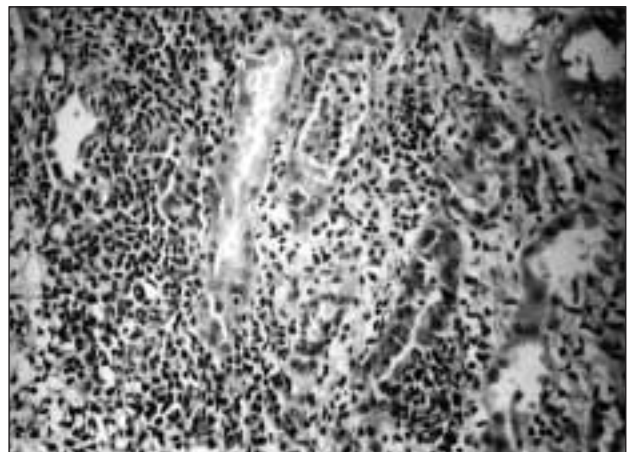


Fig. 1. — Intenso infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial difuso que afecta en su extensión al túbulo renal. Se observan fenómenos de «tubulitis» y de necrosis tubular aguda severa. Caso 1 (HE x 260).

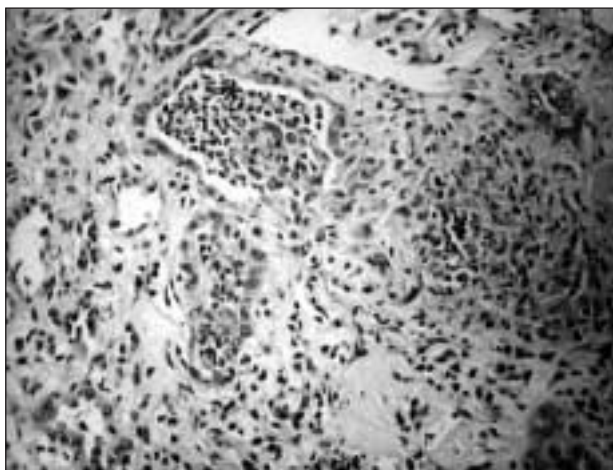


Fig. 2.— El infiltrado inflamatorio celular ocupa las luces tubulares con imágenes que corresponden a microabcesos y formación de pseudogranulomas. Caso I (HE x 250).

diferente estadio de necrosis con acúmulos de células inflamatorias agudas (microabcesos) y de estirpe monocítica con formación de pseudogranulomas; tubulitis; infiltrados inflamatorios intersticiales linfoplasmocitarios y de neutrófilos aislados y eosinófilos; y abundantes núcleos de epitelio tubular con signos degenerativos mostrando imágenes de vidrio esmerilado y/o con vesículas y/o inclusiones redondeadas eosinófilas. La biopsia mostraba además angioesclerosis severa. Estos datos sugerían la presencia de una NTI aguda severa, que teniendo en cuenta los antecedentes de tratamiento con celecoxib, se sospechó su relación con él. La inmunofluorescencia fue negativa y el estudio por microscopía electrónica fue normal.

Por la sospecha inicial de una vasculitis con afectación renal se inició tratamiento empírico con esteroides intravenosos en bolo (0,5 g/día tres días) y posteriormente vía oral a dosis de 1 mg/kg/día. Con los resultados de la biopsia renal, y teniendo en cuenta que persistía el deterioro de función renal una vez suspendido el celecoxib, se decidió mantener dicho tratamiento. En los días siguientes se objetivó una mejoría progresiva de la función renal hasta sus valores basales (0,9 mg/dl) con desaparición de la proteinuria y de la sintomatología sistémica.

Caso II

Mujer de 79 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con espironolactona, hipercolesterolemia en tratamiento con estatinas, hernia de hiato con anemia ferropénica secundaria en tratamiento sustitutivo con hierro oral, diverticulosis colónica y artrosis generalizada que inició tratamiento con rofecoxib 12,5

mg/día durante 7 días por una lumbalgia. Cuatro semanas después de iniciar el tratamiento empezó con mal estado general, febrícula, astenia y anorexia importantes. Quince días después del inicio de los síntomas acudió a urgencias. En un control analítico realizado 3 meses antes por una gastroenteritis aguda, la función renal era normal (Creatinina 0,9 mg/dl).

En la exploración física estaba pálida y mostraba signos de deshidratación leve. No presentaba lesiones cutáneas ni refería haberlas presentado previamente. La analítica mostró los siguientes datos: leucocitos 7360/mcL sin eosinofilia, Hb 11,8 g/dl, Hto 34,9%, VCM 95,1 fl y plaquetas 233.000/mcL. La urea sérica era de 126 mg/dl y la creatinina de 3,9 mg/dl. El potasio era de 4,9 mEq/l sin acidosis metabólica asociada. El sedimento de orina mostraba 10-15 LxC. La proteinuria en orina de 24 horas era negativa. El urocultivo fue negativo. El proteinograma en sangre y orina, las inmunoglobulinas y el complemento (C3, C4) fueron normales. La VSG era de 100, la PCR de 4,47 y el Factor Reumatoide de 60. Los anticuerpos antinucleares, los antimembrana basal glomerular y los ANCAs fueron negativos. Las serologías para VHB, VHC y VIH fueron negativas. La ecografía renal mostró riñones de tamaño y morfología normal con pequeños quistes parapiélicos en riñón izquierdo. Durante el ingreso no se objetivó fiebre, si bien persistió la astenia.

Se suspendió el tratamiento diurético y se inició sueroterapia con el fin de corregir los posibles factores funcionales asociados objetivándose un discreto descenso de las cifras de creatinina hasta 3 mg/dl. Sin embargo, ante el estancamiento de la función renal pese a la mejoría inicial, se procedió a la realización de una biopsia renal (figs. 3, 4, 5). Ésta mostró 22 glomérulos, 5 de ellos esclerosados. Los restantes glomérulos eran ópticamente normales o presentaban dis-

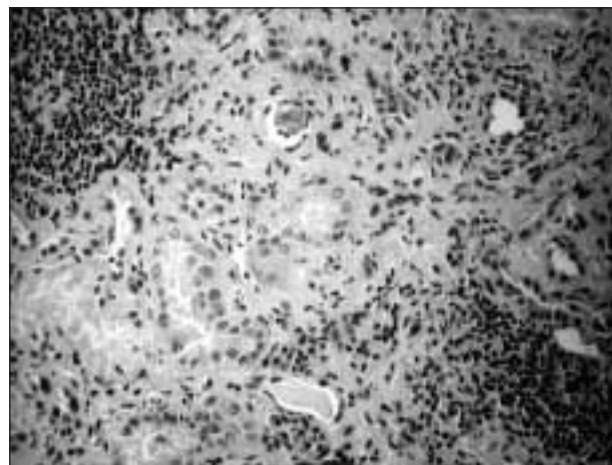


Fig. 3.— Infiltrado mononuclear del intersticio renal y fibrosis de carácter focal. Caso II (HE x 250).

cretas alteraciones inespecíficas. Llamaba la atención la existencia de un extenso infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial (40% de la muestra) de distribución difusa e irregular. Junto a ese infiltrado se observaban amplias áreas de fibrosis intersticial con severa atrofia tubular. Los vasos arteriales de pequeño calibre presentaban lesiones degenerativas. El estudio por inmunofluorescencia fue negativo. La microscopía electrónica fue normal. Todo ello era compatible con una nefritis tubulointersticial severa.

Ante la progresión del deterioro de función renal pese a la retirada del fármaco y la persistencia en la biopsia de signos inflamatorios, se inició tratamiento con esteroides a dosis de 1 mg/kg/día. En las semanas siguientes se empezó a objetivar un descenso de las cifras de creatinina hasta alcanzar 1,5 mg/dl, quedando, pues, la paciente con cierto grado de insuficiencia renal.

DISCUSIÓN

El uso de los inhibidores selectivos de la Cox-2 como analgésicos-antiinflamatorios es cada vez más habitual en nuestro medio, sobre todo en aquellos pacientes donde los antiinflamatorios convencionales están limitados por patología gastrointestinal. En muchas ocasiones se trata de pacientes de edad avanzada en los que la hemodinámica renal puede alterarse con mayor facilidad. El mecanismo de acción de estos fármacos podría suponer un incremento del efecto analgésico y antiinflamatorio medido por la inhibición selectiva del isoenzima Cox-2, al mismo tiempo que una disminución de la toxicidad gastroin-



Fig. 4.—Amplia panorámica mostrando severo daño tubular con signos avanzados de atrofia. Caso II (HE x 30).

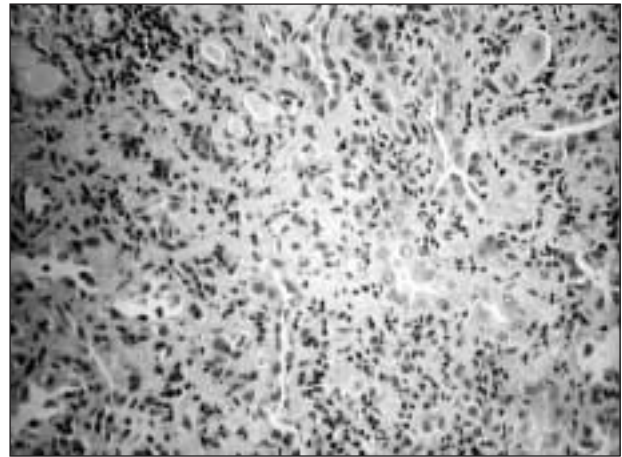


Fig. 5.—Con carácter focal, la fibrosis y atrofia tubular mostraban un alto grado de intensidad. Caso II (HE x 250).

testinal⁴⁻⁷ y quizá también a otros niveles⁸ al no tener efecto sobre la isoforma Cox-1. Sin embargo, utilizados a dosis altas pueden inhibir en cierto grado a esta última. El efecto de la inhibición selectiva del encima Cox-2 a nivel renal está todavía poco claro. El enzima se encuentra en la mácula densa, porción delgada ascendente del asa de Henle y células papilares intersticiales de ratas y perros, mientras que sólo aparece en podocitos, pequeñas arterias, arteriolas y vénulas de humanos y monos; de ahí que haya que tener cuidado al extrapolar hallazgos de laboratorio obtenidos en animales a la especie humana⁹. Varios estudios sugieren que el isoenzima Cox-2 puede tener un papel importante en el normal desarrollo del riñón humano durante la embriogénesis¹⁰⁻¹³. Sólo en aquellos pacientes en que la secreción de prostaglandinas es fundamental para mantener una tasa de filtrado glomerular (deplección de volumen, fallo cardíaco, cirrosis, insuficiencia renal crónica, hipercalcemia, tratamiento con diuréticos y/u otras drogas nefrotóxicas, edad avanzada) se ha objetivado un fallo renal hemodinámico con el uso de los inhibidores selectivos de los Cox-2. Asimismo se han descrito alteraciones hidroelectrolíticas severas (sobre todo hiperpotasemia y acidosis metabólica) claramente precipitadas por estos fármacos¹⁴⁻¹⁷ y cuadros de hipertensión arterial en pacientes normotensos y de descompensación en pacientes hipertensos fundamentalmente asociados al rofecoxib^{18,19}. Estos datos sugieren que la inhibición selectiva de la Cox-2 sobre el riñón trae como consecuencia unos efectos secundarios similares a los observados con los AINES clásicos, por lo que en principio habría que tener las mismas precauciones cuando se administran a pacientes de riesgo^{19,20}.

Los casos presentados corresponden a dos mujeres de edad avanzada. En el primero, la presencia de IR con

alteraciones del sedimento, elevación de reactantes de fase aguda, artralgias y la presencia de una fiebre sin foco con estudio microbiológico negativo hicieron sospechar la posibilidad de una vasculitis con afectación renal. Ante esta sospecha se inició tratamiento con esteroides intravenosos en bolos continuando luego por vía oral. La biopsia mostró presencia de una NTI aguda muy abigarrada en su expresión histológica con afectación severa de túbulos e intersticio. En el segundo caso, sin embargo, el fracaso renal junto con la presencia de febrícula y leucocituria estéril plantearon la posibilidad de una NTI. La realización de una biopsia renal confirmó el diagnóstico, objetivándose además importantes datos de cronicidad. Se trató con esteroides vía oral. En ambos casos se objetivó una mejoría de la función renal. En el segundo, posiblemente por la presencia de datos de cronicidad, la paciente quedó con cierto grado de insuficiencia renal.

No hubo evidencia de otras causas de NTI en ninguno de los casos. En el primer caso, la paciente estaba recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico desde 1994, lo que hacía poco probable que éste fuese el responsable. Nuestra segunda paciente también recibía tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, estatinas y hierro desde hacía varios años. En este último caso la interacción entre un inhibidor de la Cox-2 y un diurético pudo haber contribuido en parte al fallo renal por un mecanismo hemodinámico. En ambos casos se trataba de personas de edad avanzada, y cursaba con importante afectación del estado general.

Los AINES no selectivos son una de las drogas más frecuentemente asociadas a la NTI. Hasta el momento, hay pocos casos descritos de NTI aguda asociada a los inhibidores de la Cox-2; dos por rofecoxib^{21,22} y cuatro por celecoxib^{23,24,25,26}. En los dos últimos casos aparecen asociadas a otras nefropatías (N. por Cambios Mínimos y N. Membranosa). En aproximadamente la mitad de los casos, los pacientes fueron tratados con esteroides y/o hemodiálisis. En todos se objetivó una mejoría de la función renal. Desde la comercialización del rofecoxib en 1999 hasta julio de 2001 se han comunicado a la corporación farmacéutica que lo fabrica 16 casos con el posible diagnóstico de NTI remitido desde autoridades de todo el mundo. Dos pacientes tenían causas alternativas para su sintomatología renal (nefropatía diabética y glomerulonefritis). Sólo en dos casos tenían biopsia, pero no fueron remitidas. En los restantes 12 casos no se confirmó el diagnóstico²⁷. La evolución hacia una NTI crónica por inhibidores de la Cox-2, no ha sido descrita hasta el momento.

Nuestros dos casos ponen de manifiesto que los inhibidores selectivos de la Cox-2, al igual que los AINES no selectivos, pueden asociarse con el desarrollo de NTI. El uso cada vez más frecuente de estos fármacos permitirá establecer en los próximos años la frecuencia de este efecto secundario y su perfil global de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Schlondorff D: Renal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Kidney Int* 44: 643-653, 1993.
- Brater DC: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function focus on cyclooxygenase-2 selective inhibition. *Am J Med* Dec 13: 107: 65S-70S, 1999.
- Whelton A: Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 106 (5B): 13S-24S, 1999.
- Simon LS, Weaver SL, Graham DY y cols.: Antiinflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *JAMA* 282: 1921-8, 1999.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL y cols.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 284: 1247-55, 2000.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A y cols.: Comparison upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. Vigor Study Group. *N Engl J Med* 343: 1520-8, 2000.
- Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ y cols.: Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 282: 1929-33, 1999.
- Lipsky PE, Brooks P, Crofford LJ y cols.: Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med* 160: 913-20, 2000.
- Khan KNM, Venturini CM, Bunch RT y cols.: Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol* 26: 612-620, 1998.
- Dinchuck JE, Car BD, Focht RJ y cols.: Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase. *Nature* 378: 406-409, 1995.
- Morham SG, Laugenbach RL, Loftin CD y cols.: Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes several renal pathology in the mouse. *Cell* 83: 473-482, 1995.
- Komhoff M, Wang JL, Cheng HF y cols.: Cyclooxygenase-2 selective inhibitors impair glomerulogenesis and renal cortical development. *Kidney Int* 57: 414-22, 2000.
- Harris RC: Cyclooxygenase-2 in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 11: 2387-2394, 2000.
- Peracella MA, Eras J: Are selective Cox-2 inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 35: 937-940, 2000.
- Swan SK, Rudy DW, Lancaster KC y cols.: Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 133: 1-9, 2000.
- Peracella MA, Tray K: Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 111: 64-67, 2001.
- Dun MJ: Are Cox-2 selective inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Disease* 35: 976-7, 2000.
- Whelton A, Maurath CJ, Verburg KM y cols.: Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am J Therap* 7: 159-175, 2000.
- Zhao SZ, Reynolds MW, Lejkowith J, Whelton A, Arellano FM: A comparison of renal related adverse drugs reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety database. *Clin Ther* 23 (9): 1478-1491, 2001.
- Clement D: Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 59: 957-982, 2000.
- Rocha JL, Fernández-Alonso J: Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective Cox-2 enzyme inhibitor, rofecoxib. *Lancet* 357: 1946-1947, 2001.
- Alim N, Peterson L, Zimmerman SW, Updike S: Rofecoxib-induced acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 41: 720-721, 2003.
- Henao J, Hisamuddin I, Nzerue CM y cols.: Celecoxib-induced acute interstitial nephritis. *An J Kidney Dis* 39: 1313-1317, 2002.
- Brewster VC, Perazella MA: Acute tubulointerstitial nephritis associated with celecoxib. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1017-1018, 2004.
- Alper AB Jr, Meleg-Smith S, Krane NK: Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 40: 1086-90, 2002.
- Markowitz GS, Falkowitz DC, Isom R y cols.: Membranous glomerulopathy and acute interstitial nephritis following treatment with celecoxib. *Clin Nephrol* 59 (2): 137-42, 2003.
- Demke D, Zhao SZ, Arellano FM: Interstitial nephritis associated with celecoxib. *Lancet* 358: 1726-1727, 2001.