

¿Es menor la incidencia de fracaso renal agudo con los anti-inflamatorios no-esteroides selectivos?



V. Schneider, L. E. Lévesque, T. Hutchinson, M. Brophy

Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 881-889

Análisis crítico: V. Barrio Lucía¹ / F. García López²

¹Unidad de Nefrología. Fundación Hospital de Alcorcón. ²Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Diseño: Estudio de casos y controles anidado en un estudio de cohorte poblacional.

Bases de datos: Se utilizó la base de datos (validada y utilizada previamente en investigación) del programa de cobertura de salud universal de los residentes de Quebec, Canadá, de la que se obtuvieron datos demográficos, de duración de cobertura sanitaria y de prescripción farmacológica, incluyendo dosis y duración. Esta información se asoció por medio de un identificador encriptado, por tanto manteniendo la confidencialidad, con la base de datos de hospitalización que incluye hasta 15 diagnósticos de la «International Classification of Diseases, 9th Revision» (ICD9) y 7 códigos de tratamiento, así como con la base de datos de los servicios médicos y con el registro de defunciones.

Definición de la cohorte y seguimiento: Se formó una cohorte de base poblacional con los nuevos usuarios de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) mayores de 65 años, ya que la cobertura universal de fármacos sólo está disponible para los mayores de 65 años. Cualquier individuo con una o más prescripciones para AINEs en el periodo entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2002 y al que no se le hubiera prescrito ningún AINE en el año previo a su entrada en la cohorte, fue incluido en la misma. Se excluyeron aquellos cuyo único AINE durante el periodo de estudio fue aspirina, los que estuvieran recibiendo tratamiento renal sustitutivo en el año anterior o que fueran portadores de un trasplante renal. El Comité de Ética Provincial restringió los datos a una muestra aleatoria de 125.000 personas sobre un total de 302.964 que cumplían los criterios de entrada. Se definió la fecha de entrada en la cohorte como la de la primera prescripción del AINE y el seguimiento finalizó en la fecha índice, definida como la fecha de ocurrencia del desenlace, la fecha de fin de la cobertura sanitaria, la fecha del primer procedimiento de diálisis que no cumpliera la definición de desenlace, la fecha del trasplante renal, la fecha de muerte, o la fecha de fin de estudio (31 de diciembre de 2002), la que ocurriera antes.

Definición de caso: Durante el seguimiento, se identificaron los casos como los individuos de la cohorte con un diagnóstico de alta hospitalaria de fracaso renal agudo (FRA) (código 584, ICD9) o de insuficiencia renal no especificada (código 586, ICD9). Se tomó la fecha de hospitalización como la fecha índice para cada caso.

Selección de controles: Para cada caso se seleccionaron de forma aleatoria 20 controles emparejados por mes y año de entrada en la cohorte y por edad (± 1 año) al entrar en la cohorte. A cada control se le asignó la fecha índice de su correspondiente caso, para asegurar el mismo tiempo de seguimiento.

Categorías y tiempo de exposición: Se definieron *a priori* 5 categorías excluyentes de AINEs y diferentes dosis: 1) celecoxib (inhibidor selectivo COX-2), dosis baja ≤ 200 mg/día, alta > 200 mg/día. 2) rofecoxib (inhibidor selectivo COX-2), dosis baja ≤ 25 mg/día, alta > 25 mg/día. 3) meloxicam (inhibidor selectivo COX-2), dosis baja $\leq 7,5$ mg/día, alta $> 7,5$ mg/día. 4) naproxeno (inhibidor no selectivo COX-1 y COX-2), dosis baja ≤ 750 mg/día, alta > 750 mg/día. 5) AINEs convencionales. La exposición a AINEs se documentó en el año previo a la fecha índice y su duración se categorizó de acuerdo con la fecha de prescripción en los periodos de 1 a 30, de 31 a 90, de 91 a 365 días o sus combinaciones.

Análisis estadístico: La asociación entre utilización de AINEs y FRA se analizó por medio de una regresión logística múltiple condicional. Se ajustó para los potenciales efectos de confusión: edad, sexo y comorbilidad, incluyendo enfermedad renal previa, FRA previo, o enfermedades sistémicas y neoplasias con manifestación renal, documentados por los códigos de alta hospitalaria y por las prescripciones; también se consideraron como potenciales variables de confusión la utilización de fármacos nefrotóxicos (diuréticos, antibióticos, fármacos inmunosupresores, etc.) y contrastes yodados en los 30 días previos a la fecha índice. Se determinó el número de fármacos prescritos, una puntuación de enfermedad crónica, el índice de edad-comorbilidad de Charlson y medidas de utilización de servicios sanitarios (número de hospitalizaciones, visitas a consultas de primaria o especializada) en el año previo a la fecha índice. Se investigó la estabilidad de la tasa de incidencia de FRA dividiendo el tiempo de seguimiento en 16 intervalos similares y se analizó con un modelo de regresión de Poisson.

Patrocinio: Beca del Instituto Canadiense de Investigaciones Sanitarias.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Una cohorte de 121.722 de nuevos usuarios de AINEs se siguió una media de 2,37 años (desviación estándar —DE— 0,97), lo que proporcionó 288.364 años-persona de observación para el análisis. En este periodo, se identificaron 4.228 casos de FRA (73,7% correspondientes al código 584 de ICD9 y 26,3% al código 586) y se seleccionaron 84.540 controles emparejados. La edad media fue de $78 \pm 5,7$ años, la tasa media de incidencia de FRA 1,48/100 años-persona (DE 0,34) y permaneció estable a lo largo del periodo de estudio (χ^2 cuadrado, $p = 0,43$). La tasa de mortalidad de los casos fue alta, 43,7%, con una mediana de supervivencia de 35 días (intervalo intercuartílico —II— 10 a 156 días) tras el diagnóstico de FRA. La mediana de duración de la prescripción de AINEs fue de 30 días (II 12 a 30 días). Entre los casos había más varones (razón de tasas ajustada —RTa—: 1,78; intervalo de confianza —IC—: 95% 1,65 a 1,90), con diabetes (RTa: 1,16; IC 95%: 1,06 a 1,27), hipertensión (RTa: 1,15; IC 95%: 1,05 a 1,26), insuficiencia cardíaca (RTa: 1,70; IC 95%: 1,57 a 1,85), enfermedad renal crónica (RTa: 1,49; IC 95%: 1,22 a 1,83) y comorbilidad estimada por índice de Charlson (RTa: 1,18; IC 95%: 1,16 a 1,20). En el año previo a la fecha índice, los casos utilizaron con mayor frecuencia los servicios de salud y requirieron un mayor número de fármacos. La exposición a fármacos nefrotóxicos (RTa: 1,55; IC 95%: 1,43 a 1,68) y a contrastes yodados (RTa: 3,71; IC 95%: 3,07-4,49) fue más frecuente entre los casos.

Tasas de FRA para usuarios de AINEs (todas las categorías agrupadas) mayores de 66 años en función del tiempo de exposición

Categoría de tiempo/exposición	Casos (n)	Controles (n)	RTa	IC 95%
No expuestos (referencia)	1.130	24.566	1,00	
Actual (1-30 días)	382	6.576	2,05	1,61 a 2,60
Actual y reciente (1-30) + (31-90 días)	149	2.205	1,62	1,29 a 2,04
Actual y pasado (1-30) + (91-365 días)	153	2.181	1,26	1,04 a 1,53
Continuo (1-30) + (31-90) + (91-365 días)	602	8.833	1,14	1,01 a 1,28
Reciente (31-90) + (91-365 días)	630	13.200	0,96	0,85 a 1,08
Pasado (91-365 días)	1.182	26.979	0,77	0,69 a 0,85

Tasas de FRA para usuarios actuales (1-30 días) de AINEs mayores de 66 años en función del tipo y dosis del fármaco

Categoría de tiempo/exposición	Casos (n)	Controles (n)	RTa	IC 95%
No expuestos (referencia)	1.130	24.566	1,00	
AINEs convencionales	75	1.252	2,30	1,60 a 3,32
Rofecoxib	145	2.217	2,31	1,73 a 3,08
Rofecoxib > 25 mg/día	28	189	6,64	4,06 a 10,87
Rofecoxib ≤ 25 mg/día	117	2.028	1,94	1,44 a 2,63
Celecoxib	112	2.456	1,54	1,14 a 2,09
Celecoxib > 200 mg/día	59	553	2,00	1,32 a 3,04
Celecoxib ≤ 200 mg/día	73	1.903	1,33	0,94 a 1,88
Naproxeno	35	478	2,42	1,42 a 3,85
Naproxeno > 750 mg/día	19	165	3,62	2,01 a 6,53
Naproxeno ≤ 750 mg/día	16	313	1,65	0,88 a 3,08
Meloxicam	3	72	1,27	0,36 a 4,45
AINEs > 1 categoría	12	101	4,65	2,31 a 9,37

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El efecto de los AINEs sobre la función renal es agudo y disminuye a lo largo del tiempo. El riesgo de FRA con rofecoxib a dosis bajas es similar al de los AINEs convencionales, aunque es mayor con dosis diaria > 25 mg. Para el celecoxib, el riesgo también es dosis-dependiente, aunque menor comparado con rofecoxib o AINEs convencionales. El alto riesgo de FRA observado obliga a monitorizar la función renal en futuros ensayos de AINEs, de forma similar a lo propuesto para eventos cardio-vasculares. Sin embargo dado el pequeño tamaño de muestra de los ensayos clínicos y la selectividad de las poblaciones incluidas en la mayoría de los ensayos clínicos, los estudios observacionales de base poblacional seguirán teniendo un importante papel en la detección de efectos adversos infrecuentes.

CLASIFICACIÓN

Anti-inflamatorios no esteroideos. Inhibidores de COX-2. Fracaso renal agudo. Estudio de casos y controles anidado. Estudio de cohortes poblacional. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: B.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Este estudio confirma la alta tasa de FRA asociada al tratamiento con AINEs en población anciana, su perfil temporal, máximo (RTa 2) en el primer mes tras la prescripción, y la dependencia de la dosis administrada^{1,2}. En cualquier caso, la presencia de asociación no implica causalidad, ya que es necesario que se cumplan muchas otras condiciones para aceptarla (*ver nota metodológica 1*). El aparentemente más favorable perfil de seguridad renal encontrado con el celecoxib es concordante con los resultados del ensayo clínico CLASS³ y con la base de datos de seguridad de fármacos de la OMS⁴. Aunque los resultados se obtienen de un estudio observacional, el diseño y análisis presentan varias características que confirman su validez:

- Estudio de casos y controles sobre una cohorte de base poblacional de pacientes incidentes usuarios de AINEs.
- Ajuste por variables de confusión (edad, tiempo de seguimiento, comorbilidad incluyendo enfermedad cardio-vascular, DM, ERC y exposición a otros nefrotóxicos).
- Gran número de pacientes no seleccionados con alta tasa de incidencia de FRA (incluso 50% mayor que la tasa de incidencia de IAM en la misma cohorte).
- Resultados consistentes (en dirección y magnitud) con lo publicado sobre incidencia de FRA y AINEs, al igual que en la relación del FRA con contrastes yodados u otros nefrotóxicos.
- Ausencia de sesgo de detección de la variable de desenlace (RTa de FRA similar para rofecoxib y AINEs convencionales pero menor para celecoxib).

Sin embargo, el presente estudio también adolece de limitaciones:

- No hay información disponible sobre la severidad del FRA (cifras de creatinina sérica) ni sobre la patogenia del mismo (*ver nota clínica*).
- No permite distinguir si el FRA ocurrió antes o durante el episodio de hospitalización.
- Podría existir una confusión por indicación no controlable, los pacientes con mayor co-

morbilidad y mayor riesgo de desarrollar un FRA podrían haber recibido de forma preferente AINEs selectivos inhibidores de COX-2, aunque esto no explicaría las diferencias de riesgos observadas para rofecoxib y celecoxib.

- La aspirina y el ibuprofeno se pueden adquirir sin receta en Canadá, aunque también están cubiertos por el sistema nacional de salud para los mayores de 65 años, por lo que se estima que la proporción de usuarios no controlados será pequeña, en cualquier caso no diferencial, y la consecuencia sería minimizar el efecto encontrado.
- Otros determinantes mayores de salud como hábito tabáquico, obesidad y situación socio-económica no se contemplan en este estudio, aunque no parece probable que estas condiciones se asocien de forma diferencial a la utilización de AINEs.

El impacto de la utilización de AINEs entre las causas de FRA de cualquier etiología se puede estimar con la proporción poblacional atribuible (*ver nota metodológica 2*), que en este estudio fue de 4,6% (IC 95% 3,1 a 6,1%) de los nuevos usuarios de AINEs.

REFERENCIAS

1. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 488-496.
2. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 531-539.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study). *JAMA* 2000; 284: 1247-1255.
4. Zhao SZ, Reynolds MW, Lejkowith J, et al. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety database. *Clin Ther* 2001; 23: 1478-1491.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Este trabajo significa la primera evidencia para suspender la profilaxis antibiótica tras el primer episodio de pielonefritis en los pacientes con reflujo de bajo grado. Puede ser la base para plantear protocolos de estudio del tracto urinario en los que se obvie la cistografía miccional seriada tras un primer episodio de pielonefritis, siempre que no sospechemos por la ecografía (hidronefrosis moderada-severa) reflujo vesicoureteral de alto grado.

NOTAS CLÍNICAS

NEFROTOXICIDAD DE AINEs (V. Barrio)

Los AINEs producen daño renal que puede conducir al FRA por dos mecanismos, el primero de perfil hemodinámico por inhibición de síntesis de prostaglandinas (PGE2 y prostacina) que juegan un papel fundamental en la regulación vascular intrarrenal en situaciones de disminución de volumen efectivo circulante¹, como en la cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca o depleción de volumen extracelular con activación sistémica de vasoconstrictores (ADH, noradrenalina y angiotensina II), y el segundo caracterizado por una nefritis aguda túbulo-intersticial con infiltración predominante de linfocitos acompañado de un síndrome nefrótico por mínimos cambios², atribuido al efecto tóxico de una citoquina segregada por los linfocitos T activados. Finalmente, en los últimos años se ha descrito la asociación de AINEs con nefropatía membranosa³, con resolución del cuadro tras la suspensión del fármaco implicado. Hasta la fecha, la información disponible sobre el perfil de seguridad renal de los

AINEs selectivos inhibidores de COX-2 es muy limitada⁴, aunque el espectro de complicaciones descritas es similar.

REFERENCIAS

1. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 1987; 32: 1-12.
2. Warren GV, Korbet SM, Schwartz MM, et al. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 127-130.
3. Radford MG, Holley KE, Grande JP, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *JAMA* 1996; 276: 466-469.
4. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New Engl J Med* 2001; 345: 433-442.

NOTAS METODOLÓGICAS

1. INFERENCIA CAUSAL (V. Barrio)

Seguendo a Hill¹, y en paralelismo con los postulados de Koch para las enfermedades infecciosas, se definen los siguientes estándares que debería cumplir una asociación para dilucidar la inferencia causal en epidemiología:

1. fuerza -> magnitud de la razón de las tasas de incidencia entre expuestos y no expuestos
2. consistencia -> repetición de la observación en poblaciones y bajo circunstancias diferentes
3. especificidad -> una causa conduce a un efecto único, no a efectos múltiples
4. temporalidad -> la causa precede en el tiempo al efecto
5. gradiente biológico -> presencia de curva dosis-respuesta
6. plausibilidad -> biológica de la hipótesis
7. coherencia -> con la historia natural y biología de la enfermedad
8. evidencia experimental -> soporte experimental que confirme los datos en humanos
9. analogía -> mismos efectos en procesos similares

Sin embargo, estos nueve aspectos de evidencia epidemiológica para valorar si una asociación es casual están plagados de reservas y excepciones, puede que alguno sea irrelevante e incluso erróneo sin invalidar la hipótesis de causa y efecto.

REFERENCIAS

1. Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300.

2. PROPORCIÓN ATRIBUIBLE (V. Barrio)

Al dividir el efecto absoluto (la diferencia de incidencia entre expuestos y no expuestos) entre la tasa de ocurrencia en los expuestos, se obtiene la proporción de enfermedad que se da en los expuestos relacionada con la exposición, es decir, la proporción atribuible, también llamada fracción etiológica (1) o porcentaje del riesgo atribuible.

$$FA = (I_1 - I_0) / I_1 = 1 - [1 / (I_1 / I_0)] = 1 - (1 / RT) = (RT - 1) / RT$$

Donde I_1 es la incidencia entre los expuestos, I_0 es la incidencia entre los no expuestos y RT la razón de tasas I_1 / I_0 .

REFERENCIAS

1. Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974; 99: 325-332.