

# Uso de antiinflamatorios no esteroideos y monitorización de la función renal. Estudio piloto en un centro de salud de Atención Primaria

Itziar de Pablo-López de Abechucó<sup>1</sup>, M. Ángeles Gálvez-Múgica<sup>1</sup>, Daniel Rodríguez<sup>2</sup>, J. Manuel del Rey<sup>3</sup>, Esther Prieto<sup>1</sup>, Miguel Cuchi<sup>4</sup>, Luis Sánchez-Peruca<sup>2</sup>, Fernando Liaño-García<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

<sup>2</sup> Sistemas de Información. Gerencia de Atención Primaria de la Comunidad Autónoma de Madrid. Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

<sup>4</sup> Sistemas de Información. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

Nefrología 2012;32(6):777-81

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jul.11483

## RESUMEN

**Objetivos:** Conocer el estado actual del seguimiento de la función renal realizada a los pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). **Material y métodos:** Se seleccionaron los pacientes adultos atendidos en un centro de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid que recibieron algún AINE por primera vez. Se analizó si durante los 2 meses previos y los 6 posteriores a la prescripción del AINE se conocía la función renal. **Resultados:** Durante el período de estudio se registraron 42.822 prescripciones. Un total de 8611 figuran como nuevas prescripciones, 482 de las cuales (5,6 %) fueron prescripción de AINE y se realizaron en pacientes mayores de 14 años. Recibieron algún AINE 450 pacientes (64 % mujeres). Ibuprofeno (66,0 %) fue el más frecuentemente prescrito. El grupo de edad con más prescripciones de AINE fue el de 14-45 años. Solo 168 (37,1 %) cuentan con alguna analítica solicitada durante el estudio (68 % mujeres). Antes de recibir AINEs solo en el 14 % (63 pacientes) se conocía el valor de creatinina sérica. Dos pacientes recibieron AINE pese a tener cifras elevadas de creatinina. Tras la prescripción se solicitó creatinina sérica en 129 pacientes (28,7 %). **Conclusiones:** Se prescribe un número importante de AINE. El más utilizado es el ibuprofeno. Las prescripciones son más frecuentes en mujeres y en personas de entre 14-45 años edad. El dolor musculoesquelético es la causa principal de esta indicación. Solo en el 14 % de los pacientes a los que se les trató con AINE se conocía el valor de creatinina, que no siempre se tuvo en cuenta a la hora de la prescripción. El control de la función renal tras prescribir AINE fue porcentualmente bajo.

**Palabras clave:** AINE. Función renal. Atención Primaria.

*Renal function assessment in non-steroidal anti-inflammatory drugs prescriptions. A pilot study in a primary care centre*

## ABSTRACT

**Objectives:** To determine the current state of renal function monitoring carried out on patients treated with NSAIDs. **Material and Method:** We selected patients from a Primary Care Centre who had received NSAIDs for the first time. We checked if renal function was measured and/or controlled 2 months pre/6 months post-NSAID administration in order to assess if patient renal function was known at the time of prescription and afterwards. **Results:** During the study period, there were 42 822 prescriptions made. Of these, 8611 were new drug prescriptions, of which 482 (5.6%) were NSAIDs in patients older than 14 years of age. A total of 450 patients (64% female) were treated with NSAIDs. Ibuprofen (66.0%) was the most commonly prescribed. NSAIDs were more frequently used in patients between 14-45 years of age. Only 168 (37.1%) patients underwent any analytical tests over the course of the study (68% female). Before prescription, renal function was measured in only 14% of cases (63 patients). Two patients received NSAIDs despite having high serum creatinine levels. During the follow-up, serum creatinine was measured in 129 patients (28.7%). **Conclusions:** In primary care, NSAIDs represent a substantial percentage of the drugs prescribed (5.6%). Ibuprofen is the most commonly prescribed. NSAIDs are more frequently used in women between 14-45 years. Musculo-skeletal pain is the main indication for prescription. Only 14% of patients receiving these drugs had previously measured levels of serum creatinine. These values are rarely taken into account when prescribing NSAIDs. Control of renal function after NSAID prescription was unusual.

**Keywords:** NSAIDs. Renal function. Primary care centre.

**Correspondencia:** Itziar de Pablo-López de Abechucó

Servicio de Farmacología Clínica.

Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS).

Carretera de Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid.

ipablo.hrc@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen un grupo heterogéneo de fármacos ampliamente utilizado y con

diversos grados de actividad analgésica, antipirética, antiagregante y antiinflamatoria. Figuran como el primer escalón analgésico en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Su consumo entre la población española se ha incrementado en los últimos años, pasando de 23,67 dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día (DHD) en los años noventa a 45,8 DHD en 2003<sup>1</sup>. En nuestro país, el ácido acetilsalicílico (AAS) se encuentra entre los 10 fármacos más vendidos (fuente: audit IMS EMF, diciembre de 2010). Y es de prever que, dadas las características de nuestra población, la utilización de este grupo de fármacos sea cada vez mayor.

Los AINE producen con frecuencia afectación de la función renal y de otros órganos y sistemas, como el gastrointestinal, el hematológico y el cardiovascular; particularmente en la población anciana, donde la presencia de otras patologías como la diabetes, la enfermedad renal crónica, la arterioesclerosis y el consumo simultáneo de otros fármacos, especialmente aquellos que afecten a la función y vascularización renal (antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA II], IECA, diuréticos, etc.), potencian el efecto deletéreo de los AINE. Por tanto, estos fármacos no son inocuos y deben prescribirse con cautela en enfermos de alto riesgo<sup>2-7</sup>.

Hasta el momento desconocemos si en nuestro medio se tiene en cuenta el estado de la función renal con antelación a la prescripción de un AINE y las consecuencias de su empleo en ella, en especial en aquellos pacientes que pudieran considerarse más vulnerables, bien por su comorbilidad o por prescripciones concomitantes con potencial toxicidad para este órgano.

El objetivo de este estudio es conocer el estado actual del seguimiento de la función renal que se realiza a los pacientes tratados con AINE, tanto en el momento de la prescripción como durante su tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, que fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal y se llevó a cabo conforme a la normativa vigente para este tipo de estudios.

Para su realización, se eligió un centro de salud representativo de toda la población de nuestra Área de Salud en la Comunidad de Madrid. Se contó con la colaboración de la Gerencia de Atención Primaria y, a partir de los datos registrados en el sistema OMI (Oficina Médica Informatizada), se seleccionaron aquellos pacientes que habían recibido alguna prescripción durante el período de estudio elegido, analizándose los datos relativos a los que habían recibido algún tipo de

AINE. Se limitó el estudio a los meses de octubre y noviembre de 2006, para evitar los períodos vacacionales en los que la población podría presentar importantes variaciones durante el seguimiento programado.

Se determinó la fecha en la que se realizó la «prescripción» del AINE valorándose si antes y/o después de ella se controló la función renal. Para el análisis se incluyeron los pacientes mayores de 14 años que habían tenido una prescripción de algún AINE en una fecha comprendida en el intervalo de estudio elegido, y se garantizó que durante las 8 semanas previas a la fecha de la prescripción no hubiera constancia en la base de datos de ninguna otra prescripción de ese u otro AINE para ese paciente. Esta «nueva prescripción» se debía mantener potencialmente durante al menos 7 días.

Una vez seleccionada la población a estudio, y con el fin de valorar el objetivo planteado, hubo que identificar aquellos pacientes con función renal conocida en el período de estudio. Se consideró que «sí era conocida» la función renal de un paciente cuando se objetivó en la historia un valor de creatinina obtenido durante los 6 meses previos a esta prescripción. Se analizó si hubo o no seguimiento de la función renal, valorando nuevas determinaciones de creatinina en un intervalo de 3 meses posterior a la fecha de la prescripción. Para este nuevo análisis, se contó con la colaboración del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, en cuyo laboratorio se centralizan todas las determinaciones analíticas del área de salud a la que está adscrito el centro estudiado. Al contar con la oficina médica informatizada, se conocía el diagnóstico asociado a la prescripción y a la solicitud de la analítica, y se tenía información relativa a la comorbilidad, al tratamiento concomitante recibido e incluso al motivo que originó un posible ingreso en el hospital.

Como objetivos secundarios, se analizaron el tipo de pacientes en los que se realizó seguimiento de la función renal y los factores que los diferenciaban de aquellos en los que esto no se hizo: tipo de AINE prescrito, motivo de la prescripción según edad, sexo, comorbilidad asociada (diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis, insuficiencia cardíaca, gastropatía), tratamiento concomitante (betabloqueantes, IECA, ARA II, diuréticos, antagonistas del calcio, digitálicos, protectores gástricos, etc.). Se describieron las complicaciones aparecidas desde el inicio del tratamiento y hasta 6 meses después de la prescripción. Para este estudio, se definió fallo renal como un aumento del 50% en el valor basal de la creatinina, si esta era conocida, o valores de creatinina > 1,3 mg/dl en mujeres o > de 1,5 mg/dl en hombres. La variable ingreso hospitalario se definió como SÍ o NO. Se consideró como ingreso las permanencias durante al menos 24 horas en el Servicio al que los pacientes fueron adscritos desde su llegada a Urgencias. También se valoró el motivo que originó la descompensación basal y su posterior ingreso.

Finalmente, se analizaron todas las fichas técnicas de los distintos AINE aprobados en nuestro país y que estaban disponibles en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ([www.aemps.es](http://www.aemps.es)) y se comprobó si en ellas aparecían reflejadas contraindicaciones, precauciones especiales de uso o modificaciones de dosis o posología en pacientes con insuficiencia renal.

## RESULTADOS

Durante los meses de octubre y noviembre de 2006, se registraron 42.822 prescripciones en el centro estudiado. Un total de 8611 figuran como «nuevas prescripciones» según los criterios del estudio y 482 de ellas (5,6 %) fueron nuevas prescripciones de algún AINE (figura 1). Estas prescripciones se realizaron en 450 pacientes, 64 % mujeres y 36 % hombres. Analizando su distribución según la edad del paciente: 51 % se registraron en el rango 14-45 años, 21 % en mayores de 65 años y un 14 %, en los rangos 46-55 años y 56-65 años, respectivamente.

El AINE más frecuentemente prescrito fue el ibuprofeno (66,0 %). En el momento de la realización del análisis (año 2008), había 58 especialidades farmacéuticas aprobadas en nuestro país que contenían este principio activo. Le siguieron en orden de frecuencia diclofenaco (10 %), naproxeno (8 %), dexketoprofeno (5 %) y aceclofenaco (3 %). En la actualidad (año 2011), el número de especialidades farmacéuticas registradas de ibuprofeno es de 79 (Medimecum 2011).

Asociadas a estas prescripciones, se registraron aproximadamente unas 200 patologías de muy diferente identidad, que hemos englobado en 4 grandes grupos para tratar de simplificar el análisis. El grupo más relevante, con un 54,6 % de prescripciones, fue el que hemos denominado dolor musculoesquelético. Al segundo grupo corresponden el 25,5 % de las prescripciones y engloba procesos inflamatorios de tracto respiratorio superior. Un 10 % corresponde a dolor de diferentes localizaciones (dismenorrea, entre otros) y un 9,9 %, a otros procesos no incluidos en el resto de los apartados.

En 168 pacientes se objetivó una determinación de creatinina sérica a lo largo del período de estudio, y solo en 42 pacientes (9 %) había más de una determinación. La mayoría de los pacientes en los que se solicita el valor de la creatinina son mujeres (68 %). La función renal fue más frecuentemente valorada en los pacientes mayores de 65 años (39 %) y en el grupo más joven (31 %). Cuando se analizaron los datos de aquellos que tenían un valor de creatinina conocido en los 6 meses previos a la prescripción del AINE, este porcentaje disminuye al 14 % (63 pacientes), y en 129 pacientes (28,6 %) se realizó al menos una determinación de creatinina tras la prescripción del AINE (figura 2). Hay dos pacientes en los que se prescribió algún tipo de AINE a pesar de conocer unas cifras de creatinina de 1,8 y 2,46 mg/dl, respectivamente.

En cuanto al análisis del seguimiento de la función renal, a 123 pacientes se les solicitó analítica que incluyó determinación de creatinina pasados al menos 7 días de la prescripción del AINE: en 105 pacientes en tan solo una ocasión, en 15 pacientes en dos ocasiones y a 3 en tres ocasiones. No se encontró ninguna relación entre la patología basal presentada por el paciente (insuficiencia renal o diabetes mellitus) y la frecuencia del seguimiento de la función renal realizada.

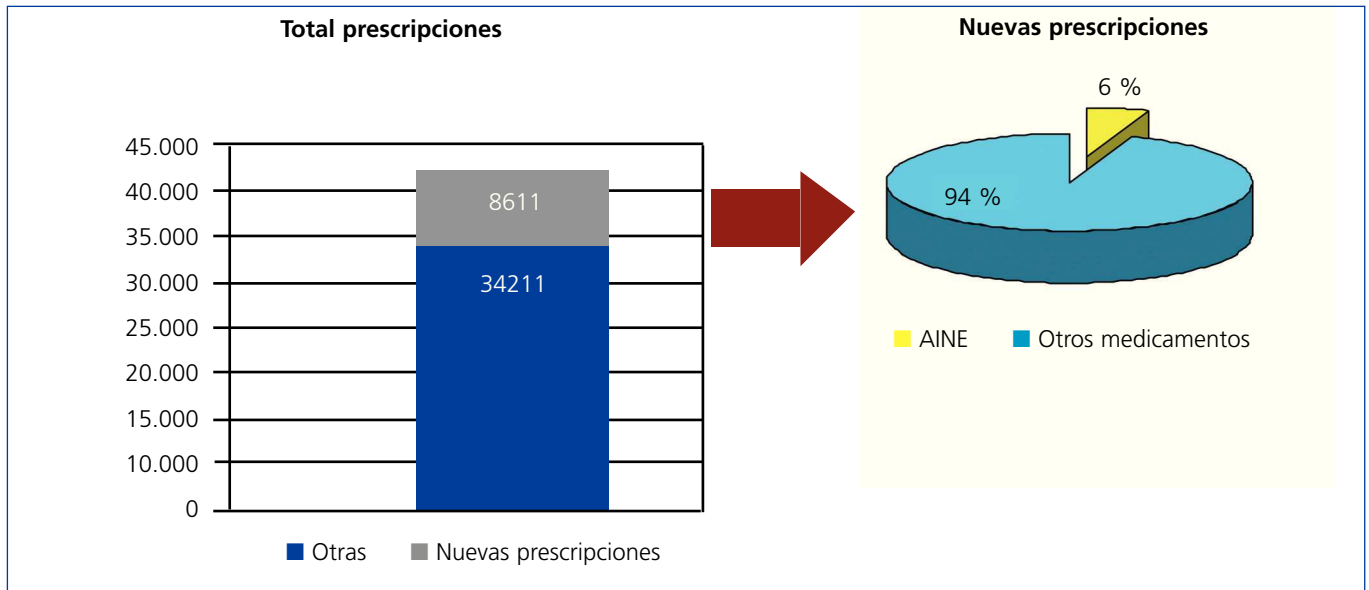
No se han encontrado cifras de creatinina indicativas de fallo renal, tal y como se ha definido en el estudio, en ninguno de los pacientes que cuentan con valores de creatinina antes y después de la prescripción del AINE. No se ha observado ningún valor de creatinina > 1,3 mg/dl en mujeres o de 1,5 mg/dl en hombres tras la prescripción del AINE, salvo en los dos pacientes comentados, y en ambos casos tenían cifras de creatinina indicativas de insuficiencia renal previas a la prescripción.

Veintiséis pacientes tuvieron un ingreso en el hospital en los 6 meses posteriores a la prescripción del AINE. Conforme a los diagnósticos principales CIE 10 que figuran al alta, en ninguno se menciona patología relacionada con la toma de AINE.

Se revisaron 19 fichas técnicas correspondientes a AINE aprobados en nuestro país (aquellas disponibles en la página de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), y se valoró si contenían información sobre advertencias y precauciones de uso, contraindicaciones o recomendaciones de modificación de dosis o posología en pacientes con función renal alterada. Así, en los apartados de la ficha técnica 4.2 de posología y forma de administración, en el 68 % se recomienda disminuir la dosis en insuficiencia renal, sin especificar el grado; en el apartado 4.3 de contraindicaciones figura: 47 % en insuficiencia renal grave, 15,5 % en moderada/grave, en el 10,5 % con aclaramientos de creatinina < 30 y en un 5,5 % en insuficiencia renal grave no dializable o severa; y en el apartado 4.4 de advertencias y precauciones especiales de uso, en el 79 % de ellas se hace mención a la insuficiencia renal sin especificar gravedad.

## DISCUSIÓN

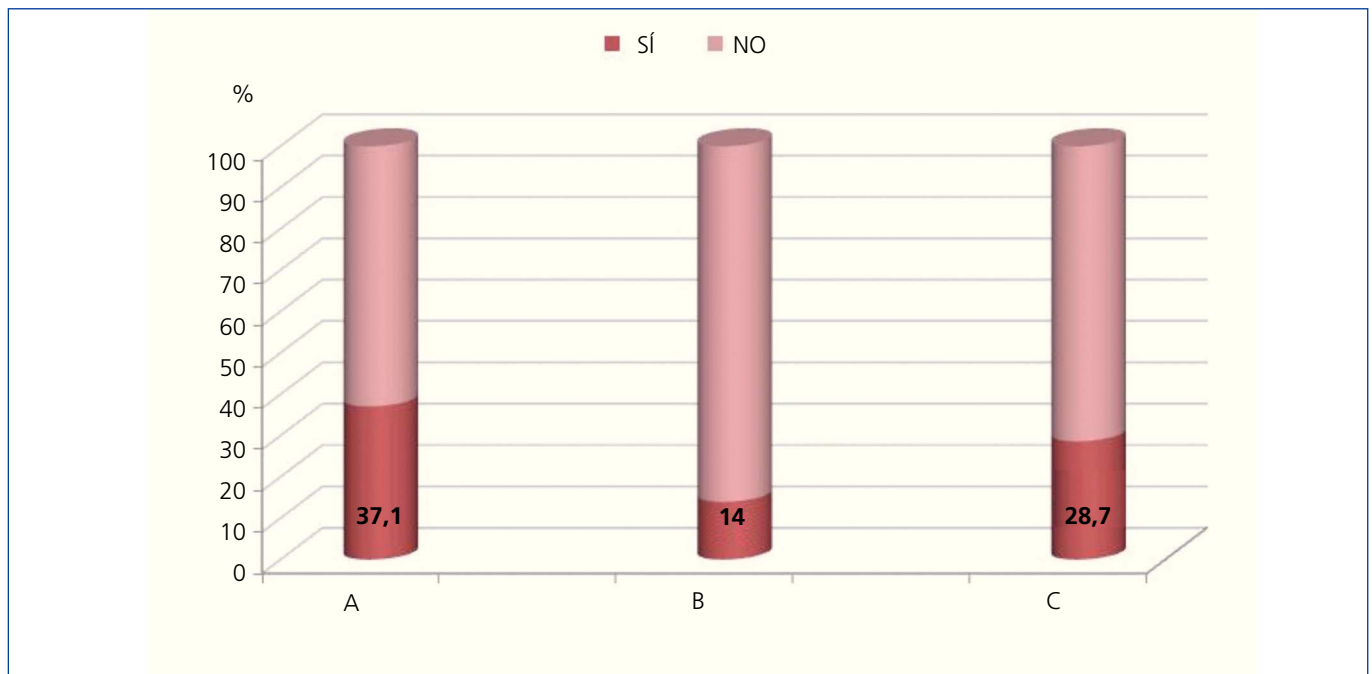
En este estudio, realizado en un centro de salud representativo de la población de un área de salud en la Comunidad de Madrid, la prescripción de AINE representa un porcentaje importante del total de las nuevas prescripciones realizadas en el período elegido para el estudio (5,6 %). El ibuprofeno fue el principio activo más comúnmente prescrito, con 58 especialidades farmacéuticas en el mercado en el momento de hacer el estudio (2008). Estos datos coinciden con los publicados en el año 2007 en un informe emitido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la utilización de AINE en España, donde se objetiva que el uso global de los AINE en pacientes extrahospitalarios en España se ha incrementado de manera significativa durante el pe-



**Figura 1.** Relación entre nuevas prescripciones respecto del total de prescripciones realizadas. Porcentaje de prescripciones de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) respecto del total de nuevas prescripciones.

río 1992-2006, pasando de 26,3 DHD en 1992 a 45,8 DHD en 2006. Apuntan además en el informe que este aumento se debe sobre todo al uso de ibuprofeno, que «[...] viene a representar el 46 % del consumo de AINE en España en 2006 (el más consumido ese año)»<sup>8</sup>.

En este estudio, los AINE fueron más frecuentemente utilizados por las mujeres y por los pacientes de entre 14-45 años de edad. El dolor musculoesquelético destaca como la principal indicación para la prescripción de los AINE.



**Figura 2.** Determinaciones de creatinina (Cr) sérica en 450 pacientes que recibieron antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por primera vez.

A) Al menos una determinación de Cr durante todo el período de estudio. B) Al menos una determinación de Cr previa a la prescripción del AINE. C) Al menos una determinación de Cr posterior a la prescripción del AINE.

Aunque a simple vista pudiera parecer sorprendente que la población incluida en el rango de menor edad (14-45 años) englobe más del 50 % de las prescripciones, cuando revisamos las patologías que originan esta prescripción, podemos ver que los datos son congruentes con los trastornos propios de este grupo de edad: dismenorrea y lesiones secundarias a la práctica de ejercicio físico.

En nuestro estudio, el control de la función renal tanto antes como después de la prescripción de AINE fue inusual. De hecho, solo en el 14 % de los pacientes que recibieron el fármaco se tenía conocimiento previo de las cifras de creatinina sérica. Dos pacientes recibieron AINE a pesar de tener altos niveles de creatinina sérica (1,8 y 2,46 mg/dl). Por otra parte, consideramos que las fichas técnicas de estos medicamentos deben ser adaptadas a las recomendaciones clínicas actuales.

Entre las limitaciones que puede presentar este estudio, figuran su diseño retrospectivo y las dificultades para recoger información relativa a la comorbilidad del paciente y los tratamientos concomitantes recibidos, fundamentalmente porque la información introducida en la base de datos fue sintomática en la mayoría de los casos. Por su diseño retrospectivo, no somos capaces de asegurar que hubiera, en el período de tiempo estudiado, pacientes con cifras de creatinina alteradas a los que no se hubiera prescrito algún AINE precisamente por este motivo. Tenemos además que añadir que, aunque en un inicio estaba previsto valorar la función renal a través del filtrado glomerular estimado, tuvimos que modificar estos criterios y hacer la valoración únicamente a partir de las cifras de creatinina, por carecer de los datos necesarios en la aplicación informática utilizada para recabar la información. Aunque la proteinuria puede resultar influida por el uso de AINE, no se dispuso de ella en el momento de la realización del estudio.

Un estudio prospectivo habría permitido valorar si un control más estricto de la función renal hubiera identificado una mayor tasa de fracaso renal en pacientes que reciben este tratamiento. Aunque en los diagnósticos principales CIE 10 que figuran al alta de los pacientes que tuvieron ingreso en el hospital durante el período de seguimiento no figura patolo-

gía secundaria a la toma de AINE, no lo podemos descartar con seguridad, pues no se realizó una revisión exhaustiva de todas las historias clínicas. Nuestro estudio es un estudio piloto y sus conclusiones deben tomarse con cautela, pero un mayor control de la función renal antes y después del empleo de AINE sería deseable.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Abajo FJ, García del Pozo J, del Pino A. Evolución de la utilización de anti-inflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003. *Aten Primaria* 2005;36:424-33.
2. Vonkeman HE, van de Laar MA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(4):294-312.
3. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents; evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003;253:643-52.
4. Giovanni G, Giovanni P. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects. *J Nephrol* 2002;15(5):480-8.
5. Stürmer T, Elseviers MM, De Broe ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10(2):161-3.
6. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151:488-96.
7. Bennet WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary recommendations. *Am J Kidney Dis* 1996;28:556-62.
8. García del Pozo J, De Abajo FJ. Utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España, 1992-2006. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Available at: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>. [Accessed: February 20, 2012].