

Nefrotoxicidad aguda inducida por Antiinflamatorios No Esteroides

Dres. Héctor Grela*, Alberto Galasso**, María de los Ángeles Iseglio***

INTRODUCCION

Las nefropatías agudas producidas por drogas constituyen el grupo mayoritario de las nefropatías agudas tóxicas, representando el 20-30% de las insuficiencias renales de distintas etiologías (11, 18). El hecho de que una droga determine toxicidad renal puede depender de la dosis total administrada, de la duración del tratamiento, de la existencia de una afección renal previa y de diversos factores de riesgo, cada día mejor conocidos, que serán motivo de análisis.

Las situaciones fisiopatológicas que, iniciadas por la administración de una droga, conducen en última instancia a una disfunción renal aguda son múltiples, aunque la topografía lesional suele tener un perfil definido según el patomecanismo en causa.

En efecto, existe un grupo de drogas capaces de determinar una afectación tubular proximal (Tabla I).

TABLA I

Drogas que causan necrosis tubular aguda

- Aminoglucósidos.
- Cefaloridina.
- Polimixina B.
- Anfotericina B.

TABLA II

Drogas que causan obstrucción intrarrenal aguda

- Sulfonamidas.
- Drogas de contraste.
- Citotóxicos.
- Drogas hemolíticas.
- Xilitol.

Otro grupo importante puede desencadenar una insuficiencia renal aguda a través de una obstrucción intrarrenal aguda (Tabla II).

Finalmente, un tercer grupo, del que se detalla una lista parcial en la Tabla III, y en el que se incluyen las drogas que son motivo central de este trabajo —los antiinflamatorios no esteroideos—, impactan a nivel túbulo-intersticial. Como hecho determinante de la agresión renal de estas últimas drogas se mencionan factores inmunológicos, aunque también existe la posibilidad de un efecto tóxico directo.

LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Estos fármacos se encuentran entre los más utilizados en clínica en el momento actual, apareciendo cada día nuevos compuestos.

La razón es su indudable eficacia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, especialmente las reumáticas, aunque también poseen indicaciones en el tratamiento de la dismenorrea y como analgésicos, antitérmicos o antitrombóticos.

De acuerdo con su estructura química pueden distinguirse en:

- Derivados salicílicos: ácido acetilsalicílico.
- Derivados pirazolónicos: fenilbutazona, oxifenilbutazona, pirazinobutazona, sulfipirazona.
- Indoles e indenos: indometacina, glucometacina, sulindac, zomepirac.
- Ácidos fenilacéticos o arilacéticos: alclofenac, diclofenac, fentiazac.
- Arilantranílicos: ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico.
- Oxicams: piroxicam.
- Glafenina y derivados: glafenina, floctafenina.
- Derivados propiónicos: ibuprofen, fenoprofen, naproxen, benoxaprofen.

La eficacia de estas drogas depende en gran parte de su capacidad de provocar reducción de la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, inhibiendo la ciclo-oxigenasa por un mecanismo

* Equip. Tte. 2o. Médico Prof. Agdo. de Toxicología.

** Tte. 2o. Médico Prof. Adjunto Honorario de Toxicología.

*** Equip. Alférez Médico Asistente Honorario de Toxicología.

TABLA III
Drogas que causan nefritis intersticial

- Meticilina.
- Cefalosporinas.
- Rifampicina.
- Sulfonamidas.
- Cimetidina.
- Antiinflamatorios no esteroideos.

competitivo. Como consecuencia, ciertos efectos colaterales importantes, entre ellos la toxicidad renal, resultan secundarios a la disminución de dichos mediadores.

Las prostaglandinas son producto de diversas reacciones enzimáticas que se inician en el ácido araquidónico, el que se libera de los fosfolípidos por acción de una fosfolipasa. Dicho compuesto es convertido rápidamente en varios productos oxigenados; los productos finales del proceso biosintético son prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos (7,16, 20) (Fig. 1)

El riñón sintetiza todas las prostaglandinas y tromboxanos conocidos, sobre todo la prostaglandina E_2 , I_2 , F_{2x} , D_2 y tromboxano A_2 . Sus principales acciones fisiológicas son el control del flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular, estimulación de la secreción de renina y modulación de la excreción de sodio y agua (6, 7). Los AINE ejercen escasos efectos sobre la función renal en el sujeto normal, pero en pacientes con hepatopatía severa y ascitis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad glomerular primaria e insuficiencia cardíaca avanzada, la respuesta a estos fármacos implica a menudo un descenso del filtrado glomerular y de la excreción sódica.

No se encuentran totalmente dilucidados los mecanismos por los cuales los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas, pero de acuerdo al consenso actual, en tanto los corticosteroides actúan inhibiendo la liberación del ácido araquidónico, aquellos determinarían su acción mediante:

- inhibición de las etapas metabólicas comprendidas entre la liberación del ácido araquidónico y la formación de prostaglandina H_2 , de lo que resulta reducción de la síntesis de todos los productos finales, como es el caso para el ácido acetilsalicílico y la indometacina;
- inhibición preferencial de la lipooxigenasa (benoxaprofen);
- inhibición de etapas situadas más allá de la prostaglandina H_2 , las cuales son a veces muy específicas, como sucede con la fenilbutazona que provoca disminución de la prostaglandina E , o la bencidamina que reduce el tromboxano A , las prostaglandinas F y D . (15)

Muchas de estas drogas se asemejan estructuralmente, siendo aril-ácidos y constando de un fenol sustituido complejo o un anillo bencénico con función aniónica. Varias de ellas son eficaces en la forma original en que son administradas, en tanto algunas requieren ser biotransformadas previamente para ser

activas o para ver aumentada su potencia. En más del 90% se hallan unidas a proteínas plasmáticas y el poder antiinflamatorio suele guardar relación con esta capacidad de fijación. En términos generales, los AINE tienen vidas medias plasmáticas relativamente breves —menor de 2 horas el cetoprofeno— aunque en algunos pueden ser bastante más prolongada —13 horas para el naproxeno. (15)

NEFROPATIAS INDUCIDAS POR AINE

Los efectos colaterales más serios de los AINE son la toxicidad gastrointestinal, la cual es la de mayor prevalencia, y la nefrotoxicidad, que es de mucho menor frecuencia pero que ha sido motivo de intenso estudio desde la descripción, hace más de 3 décadas, del daño renal ocasionado por el abuso crónico de medicación analgésica (10, 21)

Es corriente detectar perturbaciones funcionales renales durante la terapéutica con AINE. La disminución del filtrado glomerular podría deberse a pérdida de prostaglandinas vasodilatadoras en el riñón, donde actúan conservando el flujo cortical. La afectación tubular puede ser señalada por el aumento de células epiteliales y de enzimas en orina. En condiciones de vasoconstricción, de hipovolemia o carencia sódica se observan modificaciones del flujo sanguíneo renal. En las mencionadas situaciones una elevación de la secreción de prostaglandinas tiende a conservar el flujo sanguíneo renal; la administración de AINE puede ocasionar la caída de este último con aumento de la resistencia vascular renal. También se ha descrito efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con un aumento de la reninemia, disminución de la secreción de aldosterona y un efecto símil-aldosterona de estas drogas. Finalmente, la aparición de edemas probablemente esté vinculada a disminución del filtrado glomerular, desaparición del efecto natriurético de las prostaglandinas sobre los túbulos renales y quizás interacción con los receptores mineralocorticoides; se ha observado hasta en un 10% de los pacientes tratados con fenilbutazona.

Todos estos efectos pueden ser reversibles y se hacen más manifiestos en pacientes con nefropatía previa o alteraciones de la irrigación renal por diversas enfermedades sistémicas que ya han sido indicadas. No obstante, en algunos casos puede verse la evolución a la insuficiencia renal (15, 19, 4).

Independientemente de estas alteraciones funcionales en general menores, se han comunicado o publicado una serie de nefropatías de mayor entidad en el curso del tratamiento con AINE pudiendo citarse entre ellas:

- Nefropatía por analgésicos. Se caracteriza por necrosis papilar renal y nefritis intersticial resultante de consumo excesivo y prolongado de combinaciones de analgésicos antipiréticos, especialmente paracetamol o fenacetina (5, 10);
- Insuficiencia renal aguda; (1)
- Síndrome nefrótico, asociado a falla funcional (indometacina, sulindac, diclofenac, naproxeno y sobre todo fenoprofeno); (2)

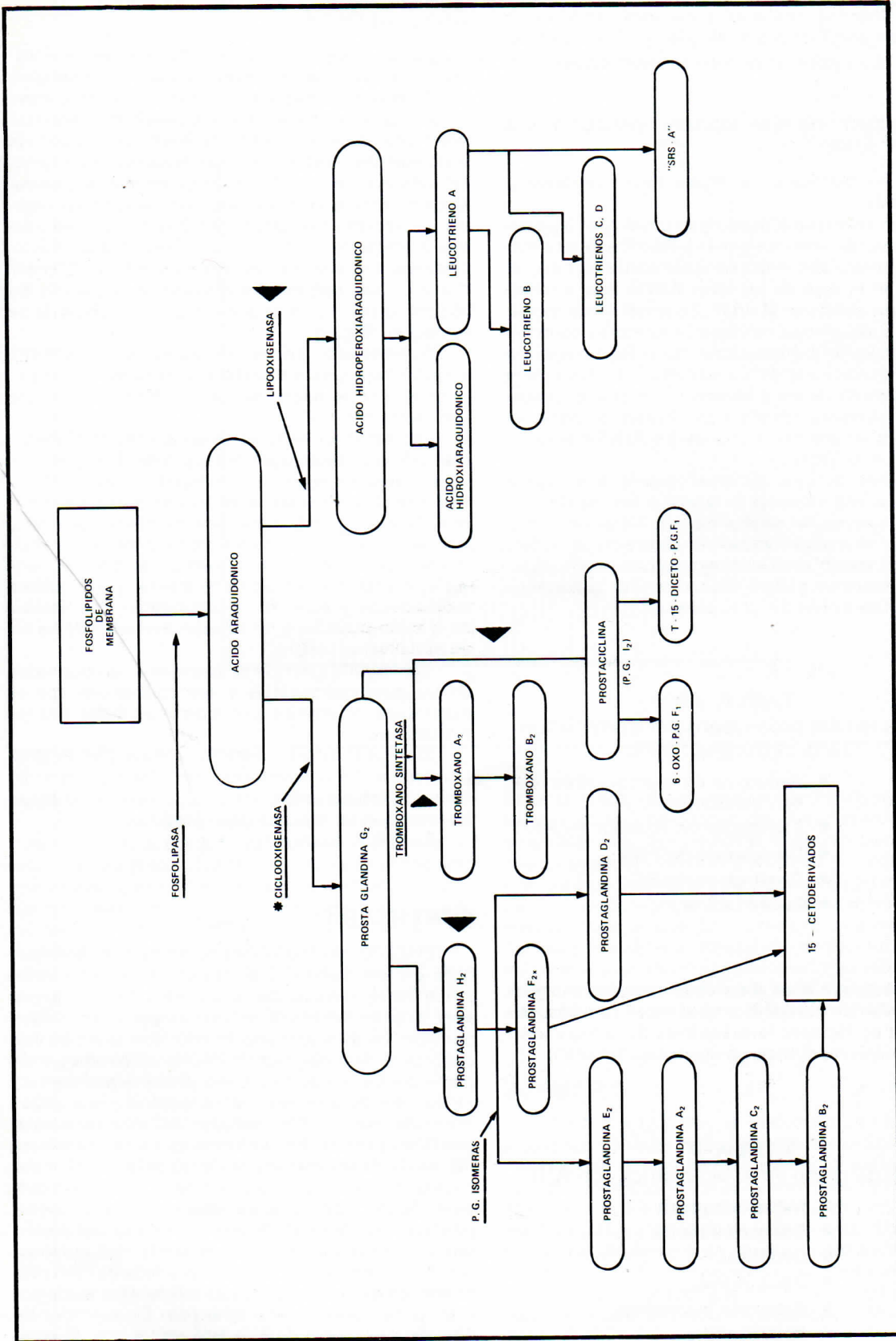


Fig. 1.: Vías metabólicas del ácido araquidónico. * Punto de impacto fundamental de los AINE. ◄ Otros puntos probables de acción (véase Texto).

- Necrosis papilar en tratamiento prolongados con ácido acetil-salicílico, alclofenac, fenilbutazona;
- Agravación de nefropatía severa previa.

MECANISMO DE LA ACCION NEFROTOXICA DE LOS AINE

Se ha planteado la intervención de diversos mecanismos.

En lo referente al papel desarrollado por las prostaglandinas, se reconoce que la inhibición de su síntesis (irreversible con el uso de ácido acetilsalicílico, reversible en el caso de los otros AINE) lleva a reducción de sus niveles en el riñón. En condiciones normales tienen allí efectos múltiples: protección contra la vasoconstricción y mantenimiento del flujo sanguíneo renal en condiciones de hipovolemia; influencia sobre la secreción de renina y aldosterona y efecto antagónico a la hormona antidiurética. Pueden entonces ser explicados los efectos renales de los AINE que se encuentran en la Tabla IV.

Algunos indicios permiten sugerir mecanismos adicionales intervinientes en la acción nefrotóxica, como sería una acción directa sobre la filtración glomerular. La retención hidrosalina observada es dependiente del efecto símil-aldosterona, con potencial acción de retención hídrica dependiente de la hormona antidiurética a nivel del tubo colector.

TABLA IV

Efectos renales propiciados por disminución de la biosíntesis de PG

- Reducción de la actividad de renina y aldosterona.
- Facilitación de la acción de HAD.
- Disminución del FSR.
- Disminución del FG.
- Lesión tubular.

Cualesquiera sean los mecanismos incriminados en la acción de los AINE a nivel renal, se reconocen una serie de factores favorecedores de la instalación de las situaciones clínicas ya reseñadas (Tabla V).

TABLA V

Factores de riesgo en la terapéutica con AINE

- Nefropatía previa.
- Deplección sódica.
- Diuréticos.
- Hipovolemia.
- Retención hidrosalina.
- Dosis elevadas.

CASO CLINICO

Como ejemplo de insuficiencia renal aguda vinculada al uso de AINE se presenta el caso de un paciente de 36 años, sexo masculino, que recibió 15 días antes de su ingreso a Unidad de Hemodiálisis, por presentar dolor coxo-femoral, 200mg de fenilbutazona por vía intramuscular. Instaló 24 horas después cuadro caracterizado por vómitos, fiebre, erupción máculo-papulosa de miembros inferiores y oliguria con orinas oscuras. La azoemia al ingreso era 1.80g/1 y la creatinemia 2.3mg%. Se le realizó cuatro hemodiálisis. Evolucionando con diuresis que osciló entre 600 y 900 ml/día y al cuadragésimo día comienza con poliuria. Se obtiene la resolución total del cuadro a los 55 días de evolución. (Fig. 2)

Se efectuaron 3 punciones biópsicas renales (PBR) a los 50 días cuya histopatología es sugestiva del patomecanismo en causa, pero no se realizaron estudios inmunológicos.

1a. P.B.R. El material analizado muestra afectación difusa y generalizada de las diferentes estructuras del parénquima renal: a) glomerulitis difusa proliferativa exudativa intracapilar en asas de alambre y trombos hialinos; b) importante nefritis intersticial difusa, nodular e infiltración leuco-linfo-plasmocitaria y eosinofílica que se condensa alrededor de glomérulos y vasos; c) importante angeítis de arterias interlobulares evolucionada y endarteritis proliferativa con fibrosis de la capa muscular e infiltración eosinófila de las arterias de menor calibre.

Las lesiones descritas se asemejan a las observadas en las mesenquimopatías y son compatibles con el diagnóstico de angeítis por hipersensibilidad a la fenilbutazona.

2a. P.B.R. Glomerulonefritis difusa proliferativa intracapilar. En el intersticio, pequeñas áreas de atrofia e infiltración inflamatoria. Los vasos sanguíneos no presentan lesiones actuales ni residuales.

3a. P.B.R. Normal.

COMENTARIO

El uso clínico de la fenilbutazona se ha acompañado de una diversidad de reacciones adversas en la esfera renal, reconocidas desde hace tiempo. Entre ellas se citan hematuria aislada, uropatía obstructiva por cálculos de uratos relacionados con la acción uricosúrica de la droga, necrosis papilar, síndrome nefrótico y agravación de nefropatía previa y edemas. (13, 17, 24). En algunos casos se ha asistido a una evolución fatal (14, 22). Una variedad de estos accidentes producidos por la fenilbutazona es la insuficiencia renal aguda desencadenada por dosis relativamente pequeñas en períodos breves, la cual es debida a hipersensibilidad. Esta situación clínica, a la que corresponde el caso descrito, es generalmente de instalación súbita, y se le asocian con frecuencia rash cutáneo, fiebre y artropatía. Estos signos y la falta de evidencia de otra causa detectable de necrosis tubular aguda pre o postrenal, orientan al diagnóstico. En alrededor de 40% de los casos la diuresis está conservada. El com-

IRA VINCULADA A FENILBUTAZONA

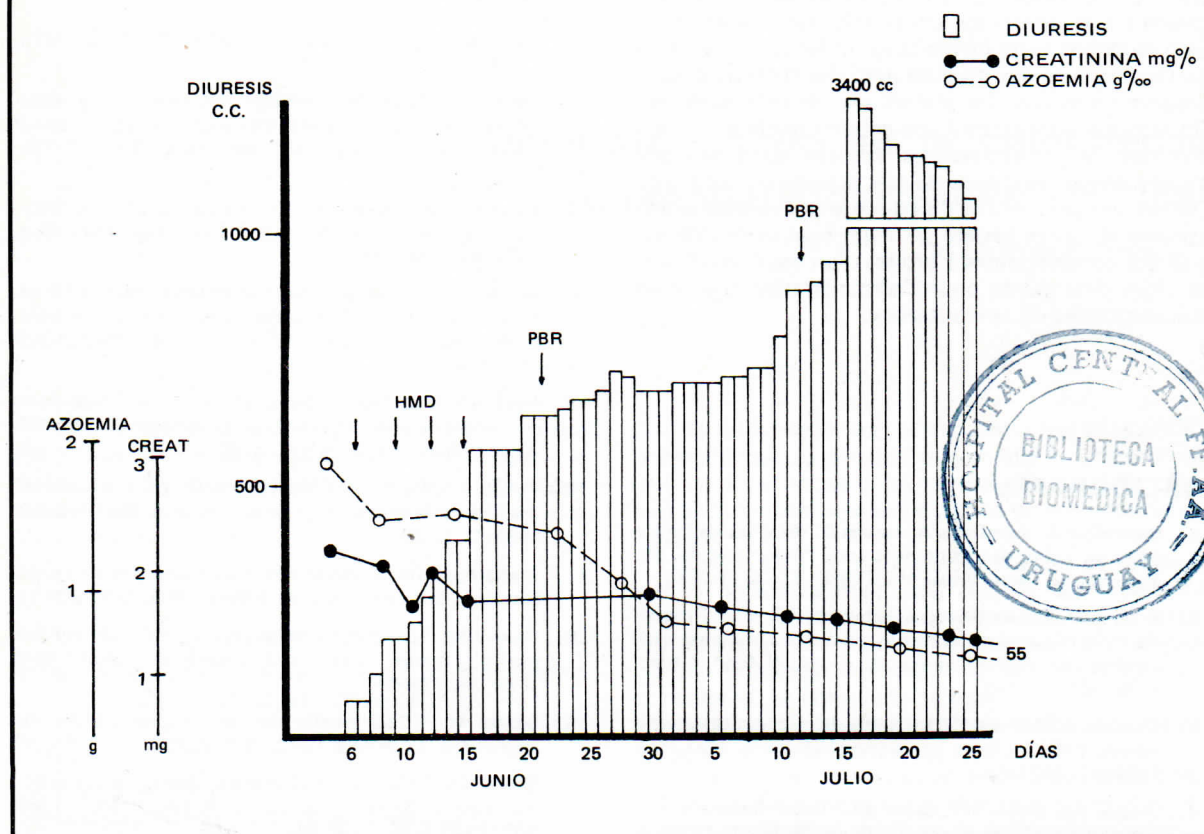


Fig. 2.

promiso funcional puede ser lo suficientemente severo y prolongado como para requerir hemodiálisis en 35% de los casos, como ha sucedido en el paciente citado. La patogenia de estas reacciones se presupone inmunológica, lo cual no se halla confirmado. La paraclínica puede mostrar proteinuria de grado leve o masiva y a veces eosinofilia en sangre periférica y en el sedimento urinario, así como también se cita en algunos casos la elevación de la inmunoglobulina E sérica. (3, 8, 9, 12). El pronóstico es habitualmente favorable, pero existe la posibilidad de persistencia de una secuela funcional significativa, especialmente si no se plantea precozmente el diagnóstico y no se interrumpe en consecuencia la administración de la droga responsable. En tanto otros tipos de afectación renal son eventualidades que deben vigilarse sobre todo en pacientes con alteraciones hemodinámicas, esta variante por hipersensibilidad es impredecible en su aparición.

RESUMEN

En el capítulo de las nefropatías agudas producidas por drogas, los AINE ocupan un lugar de importancia trascendente. Son reconocidas sus acciones

sobre la funcionalidad renal, en particular en pacientes con factores predisponentes como las alteraciones hemodinámicas. Sus efectos se atribuyen a una acción directa sobre la filtración glomerular y fundamentalmente a la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, la cual conduce a una hipovolemia mantenida de severas consecuencias. En la presente comunicación se discute brevemente el mecanismo de esta variedad de nefropatía y se efectúan consideraciones sobre un caso de insuficiencia renal aguda determinada por la administración de dosis terapéuticas de fenilbutazona.

SUMMARY

The N.S.A.I.D. play an important part in the development of acute nephropathies. Its action over renal function is well known, mainly in patients with predisposing factors such as hemodynamic alterations. Their effects are attributed to a direct action upon the biosynthesis of prostaglandines leading to a sustained hypovolemia with serious consequences. The mechanism of this nephropathy is briefly discussed in the present communication and a case of acute renal failure due to the administration of therapeutic doses of phenylbutazone is studied.

RESUME

En relation avec des néphropaties aigües produites pour des drogues, les antiinflammatoires non stéroïdiens ont une place choix très importante. Sont bien reconnus leurs bienfaits sur la fonction rénale en particulier dans des malades avec des facteurs predisposants telles que les altérations hemodynamiques. On attribue leurs effets à une action directe sur la biosynthèse de prostaglandines, laquelle conduit à une hypervolémie maintenue de très graves conséquences. On fait la rapport ici et l'on discute brièvement le mécanisme de cette variété de néphropaties et l'on extrait des considérations à propos d'un cas d'insuffisance aigüe déterminée pour l'administration des doses thérapeutiques de fenilbutazone.

BIBLIOGRAFIA

1. **Baumelou A, Agrafiotis A, Jacobs C:** Insuffisance rénale aigüe au cours des traitements par l'indométacine. Six observations. *Nouv Presse Méd*, 1980; 47: 3611-3614.
2. **Brezin JH, Moriber Katz S, Schwartz AB, et al.** Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*, 1979; 301: 1271-3.
3. **Chaouat D:** Les vascularites dites allergiques: aspects cliniques, pathologiques et étiopathogéniques. *Méd Hyg*, 1983; 41: 2811-28.
4. **Dieppe PA, Doyle DV, Burry HC:** Renal damage during treatment with antirheumatic drugs. *Br Med J*, 1978; 2: 664.
5. **Duggin GG:** Mechanisme in the development of analgesic nephropathy. *Kidney Int*; 1980; 18: 553-561.
6. **Dunn MJ, Hood VL:** Prostaglandins and the kidney. *Am J Physiol*, 1977; 233: F 169-F 184.
7. **Dunn MJ, Zambraski EJ:** Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney Int*, 1980; 18: 609-622.
8. **Girard J-P, Gumowski P:** Allergie et intolérance aux médicaments anti-rhumatismaux. *Méd Hyg*, 1983; 41: 2801-2810.
9. **Glasson P:** Reins et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Méd Hyg*, 1980; 38: 1010-14.
10. **Kincaid-Smith P:** Analgesic nephropathy. *Kidney Int*, 1978; 13: 1-4.
11. **Lee HA:** Drug-induced renal diseases. *Br Med J*, 1979; 2: 104-107.
12. **Linton AL, Clark WF, Driedger AA, et al:** Acute interstitial nephritis due to drugs. Review of the literature with a report of nine cases. *Ann Intern Med*, 1980; 93: 735-741.
13. **Lipsett MB, Goldman R:** Phenylbutazone toxicity: report of case of acute renal failure. *Ann Intern Med*, 1954; 41: 1075-79.
14. **Mauer EF:** The toxic effects of phenylbutazone (Butazolidin). Review of the literature and report of the twenty-third death following its use. *N Engl J Med*, 1955; 253: 404-10.
15. **Metz SA:** Agentes antiinflamatorios como inhibidores de síntesis de prostaglandinas en el hombre. *Clínicas Médicas de N.A.* Vol. 4/1981: 716-62.
16. **Planas I, Villar R, Pi I, Borralleras G:** Las prostaglandinas: su importancia en la clínica médica. *Med Integral*, 1982; 3: 10-20.
17. **Richardson JH, Alderfer HH:** Acute renal failure caused by phenylbutazone. *N Engl J Med*, 1963; 268: 809-11.
18. **Roxe DM:** Toxic nephropathy from diagnostic and therapeutic agents. Review and commentary. *Am J Med*, 1980; 69: 759-66.
19. **Sibille M:** Effets renaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Lyon Méd* 1982; 247: 327-37.
20. **Simon LS, Mills JA:** Drug therapy: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. (Two parts). *N Engl J Med*, 1980; 302: 1179-1185, 1237-43.
21. **Stygles VG, Iuliucci JD:** Structural and functional alterations in the kidney following intake of nonsteroidal antiinflammatory agents. En: **Hook JB** (Edit.). "Toxicology of the kidney". Raven Press, New York. 1981; 151-78.
22. **Villiaume J, Larget-Piet B:** Incidents et accidents des pyrazoles. *Thérapie* 1976; 31: 299-311.
23. **Walshe JJ, Venuto RC:** Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: possible mechanism. *Ann Intern Med* 1979; 91: 47-9.
24. **Weissman JI, Bloom B.** Anuria following phenylbutazone therapy. *N Engl J Med* 1955; 252: 1086-1087.