

# Frecuencia de nefrotoxicidad por antiinflamatorios en pacientes con artritis reumatoidea

Ingrid Strusberg, Susana Asia, Paula Alba, Raquel Rosso, Alberto M. Strusberg

Centro Reumatológico Strusberg, Córdoba.

## Resumen

**Introducción:** La incidencia de reacciones adversas renales por AINEs es del 5%. Suelen ser de aparición precoz.

**Objetivo:** Estudiar la frecuencia de nefrotoxicidad en pacientes con AR que inician tratamiento con diclofenac o naproxeno.

**Métodos:** Se evaluaron el recuento plaquetario, las concentraciones de cloro, potasio en sangre y orina, la aparición de hematuria, el porcentaje de acantocitos urinarios y GTTK a los 0, 15 y 45 días en pacientes con AR (ACR-1987) que iniciaron tratamiento con AINEs. Estrictos criterios de inclusión/exclusión disminuyeron la posibilidad de variables confusoras. Se cumplieron los requisitos regulatorios correspondientes. Se utilizó la prueba de Friedman. Se consideraron significativos valores de  $p \leq 0,05$ .

**Resultados:** Participaron 37 pacientes con una media etaria de 37,3 DS 8.2, (22 mujeres y 2 varones). Se detectó descenso del recuento plaquetario ( $p = 0,001$ ), aumento de kalemia ( $p = 0,045$ ), descenso de cloremia ( $p = 0,01$ ), aumento de hematíes en cámara por minuto ( $p = 0,001$ ) y del porcentaje de acantocitos ( $p = 0,006$ ) urinarios. La excreción urinaria de potasio y el GTTK descendieron entre la visita basal y el día 15 ( $p = ns$ ).

**Conclusión:** El tamaño muestral fue adecuado para demostrar hematuria aguda al comenzar con AINEs pero fue insuficiente para determinar las alteraciones en el manejo del potasio.

**Palabras clave:** antiinflamatorios, nefrotoxicidad, hematuria.

## Summary

**Background:** The incidence of renal adverse reactions induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is about 5% and they may appear early.

**Objective:** Study the appearance of nephrotoxicity in RA patients who start treatment with diclofenac or naproxen.

**Methods:** We evaluated platelet count, chloride, potassium concentrations in blood and urine, hematuria, percentage of urinary acanthocytes and potassium transtubular gradient (KTTG) at day 0, 15 and 45 in patients with RA (ACR-1987) who started treatment with NSAIDs. Inclusion/exclusion criteria decreased the possibility of confusing variables. All regulatory requisites were accomplished. Friedman test was used. Values  $p \leq 0.05$  were considered significant.

**Results:** Thirty seven patients (mean age 37.3 years-old SD 8.2) (22 women and 2 men) were included. A decrease in platelet count ( $p = 0.001$ ), an increase in kalemia ( $p = 0.045$ ), decrease in chloride ( $p = 0.01$ ), increase in erythrocytes count in camera per minute ( $p = 0.001$ ) and an increase in the percentage of urinary acanthocytes ( $p = 0.006$ ) were detected. Urinary excretion of potassium and KTTG descended between baseline visit and Day 15 ( $p = ns$ ).

**Conclusion:** The sample size was adequate to demonstrate acute hematuria when starting treatment with NSAIDs, but insufficient to investigate alterations in potassium handling.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, nephrotoxicity, hematuria.

## Correspondencia

Centro Reumatológico Strusberg, Av. E. Olmos 247 1° piso.

Córdoba. X5000EDC. Tel. 0351 4232054

Email: inistrus@ciudad.com.ar

Conflictos de interés: ninguno.

## Introducción

El compromiso renal en pacientes con artritis reumatoidea (AR) puede abarcar lesiones como amiloidosis, nefropatía membranosa, glomerulonefritis mesangial focal, vasculitis renal reumatoidea<sup>1,2</sup> y lesiones secundarias a fármacos - nefropatía por analgésicos<sup>3</sup>, glomerulonefritis secundaria a D-penicilamina o sales de oro<sup>4,5</sup>. La naturaleza crónica e inflamatoria de este desorden impone la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)<sup>6</sup>.

La COX-1 interviene en la regulación hemodinámica renal<sup>7</sup>. La disminución de la síntesis de prostaglandinas renales (PG-E<sub>2</sub> y PG-I<sub>2</sub>) por inhibición de la COX-1, suprime sus acciones fisiológicas: regulación de la reabsorción tubular de sodio, secreción de renina, activación del sistema renina-angiotensina, aumento del flujo renal y de la tasa de filtrado glomerular<sup>8</sup>. El efecto indeseado renal más común de los AINEs es la vasoconstricción<sup>9</sup>.

Diclofenac y naproxeno pueden producir insuficiencia renal aguda reversible, disturbios electrolíticos, disminución del filtrado glomerular en individuos con depleción de volumen, hipertensión arterial, nefritis intersticial aguda, etc.<sup>10,11</sup>. Otros efectos incluyen daño tubulointersticial y/o glomerulonefritis que se manifiestan como hematuria y/o proteinuria<sup>12</sup>. Los AINEs promueven la retención de agua y sal, hiperkalemia por la supresión de renina inducida por prostaglandinas y disminución del gradiente transtubular del potasio (GTTK) con diclofenato sódico (75 mg cada 12 horas) en trasplantados renales, que se recupera luego de unas horas<sup>13</sup>.

La incidencia de reacciones adversas por AINEs convencionales es de un 5% y suele aparecer precozmente (6-21 días)<sup>8</sup>. Son factores de riesgo para nefrotoxicidad por AINEs: edad avanzada, deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática, hipercalcemia, enfermedad renal intrínseca, nefropatía diabética y la utilización concomitante de fármacos que inhiben la excreción renal de potasio (cardiotónicos, diuréticos ahorradores de potasio, aspirina, inhibidores de la enzima convertidora)<sup>7-13</sup>.

Los objetivos de este estudio son: a) Evaluar la aparición de hematuria, proteinuria y modificaciones del filtrado glomerular en pacientes con AR que inician tratamiento con AINEs convencionales. b) Determinar si aparecen alteraciones en las concentraciones de sodio, potasio y GTTK en sangre y orina en pacientes con AR que inician tratamiento con AINEs convencionales. c) Comparar la nefrotoxicidad según el antiinflamatorio empleado.

## Material y métodos

Este estudio fase IV fue exploratorio, prospectivo, longitudinal y analítico. Participaron pacientes entre 18 y 50 años con AR (criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología-ACR 1987<sup>14</sup>) en el Hospital Córdoba y Centro Reumatológico Strusberg de la ciudad de Córdoba durante 2006-2007, con función renal normal, dispuestos a suspender el antiinflamatorio por 5 vidas medias o debían iniciar AINEs convencionales por no menos de 45 días. Debían tener dosis estables de corticoides, drogas inductoras de remisión o biológicos al menos 3 meses antes. En la Tabla 1 se listan los criterios de exclusión.

Deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, insuficiencia hepática, hipercalcemia, enfermedad renal intrínseca, diabetes mellitus, gota.

Utilización de fármacos que inhiben la excreción renal de potasio.

En tratamiento con D-penicilamina o sales de oro.

Hipersensibilidad conocida a AINEs.

Antecedentes de cirugía intestinal o patologías que produzcan malabsorción.

Antecedentes de enfermedad hepática activa en los últimos 2 años.

Antecedentes de neoplasias en los últimos 5 años.

Antecedentes de diátesis hemorrágica o necesidad de terapia anticoagulante o antiagregante.

Antecedentes de úlcera péptica activa.

Antecedentes de atopía.

Pacientes que durante el curso del estudio ingieran aspirina, paracetamol u otros AINEs por cualquier causa o deban modificar la dosis de corticosteroides.

Pacientes embarazadas o fértiles que no empleen un adecuado método anticonceptivo.

**Tabla 1.** Criterios de exclusión.

La hematuria<sup>15</sup>, relación proteinuria/creatinina<sup>16-18</sup>, filtrado glomerular<sup>19</sup>, creatininemia y proteinuria, ionograma plasmático y urinario, GTTK<sup>20</sup> se repitieron a los 0, 15 y 45 días en muestra aislada de orina. El bioquímico estaba cegado al tratamiento. Los pacientes fueron asignados al

azar a diclofenac 100 mg/d o naproxeno 750 mg/d cuando su reumatólogo de cabecera juzgó necesario la instauración de cualquiera de estos tratamientos. La medicación utilizada fue gratuita y de la misma marca comercial.

Este estudio fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes, se registró en la agencia regulatoria local y fue notificado a la ANMAT.

Las variables cuantitativas se describieron con media y desviación estándar para su mejor comprensión. La prueba de Friedman se aplicó para el cálculo de la variación entre las 3 muestras de un mismo paciente. Se compararon con Prueba de Wilcoxon los valores de las determinaciones basales con cada uno de los valores posteriores (día 15 y 45)

y entre las del día 15 y 45 entre sí para definir entre cuáles visitas era significativa la diferencia detectada por la prueba de Friedman.

El análisis se efectuó según intención de tratamiento de quienes hicieron la visita basal y se tomó la media de los resultados obtenidos, en el caso de pacientes que realizaron al menos la visita basal y presentaban valores perdidos en las siguientes visitas. Se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ . Se utilizó el programa SPSS 10.0. Para el cálculo del tamaño muestral que se hubiera necesitado para encontrar diferencias significativas en GTTK y kaluria se utilizó el programa estadístico Primer of Biostatistics.

	Día Basal		Día 15		Día 45		P (1)	P (2)
	X	DS	X	DS	X	DS		
Glóbulos rojos/mm <sup>3</sup>	4,62	0,45	4,57	0,34	4,58	0,50	ns	ns
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	297.000	81.853	311.631	75.597	252.547	72.067	0,001	D1 y 45 p = 0,001 D15 y 45 p = 0,001
Creatinemia (mg/dl)	0,71	0,08	0,67	0,07	0,67	0,06	ns	ns
Natremia (mEq/L)	142	1,65	141,5	1,58	141,3	2,44	ns	ns
Kalemia (mEq/L)	4,1	0,30	4,2	0,32	4,2	0,27	0,045	ns
Cloremia (mEq/L)	100	1,81	99,5	1,71	99,9	2,56	0,010	ns
Recuento de hematíes en cámara por ml	4721,1	5333,2	5856,1	6911,1	7475,7	6430	ns	ns
Recuento de hematíes en cámara por minuto	3063,5	3910,1	3620,5	3567,4	6926	7417	0,001	D1 y 45 p = 0,006 D15 y 45 p = 0,009
Porcentaje de acantocitos	0,32	0,90	1,24	2,08	1,15	1,82	0,006	D1 y 15 p = 0,006 D15 y 45 p = 0,0016
Clearance de creatinina (ml/min)	119,3	27,4	124,8	26,0	126,3	25,5	ns	ns
Natruria (mEq/L)	118	54,6	135,3	50,9	143,6	50,8	ns	ns
Kaluria (mEq/L)	37,9	21,3	34,5	21,1	35,3	23,7	ns	ns
Cuantificación de proteinuria (mg/dl)	7,2	5,90	6,62	6,2	4,55	3,45	ns	ns
Gradiente transtubular de potasio	5,11	2,85	4,65	2,55	4,99	2,72	ns	ns

P (1) Prueba de Friedman comparando Días 1, 15 y 45 entre sí.

P (2) Prueba de Wilcoxon comparando Días 1 a 15, días 15 a 45 y 1 a 45.

**Tabla 2.** Principales parámetros bioquímicos medidos en pacientes con artritis reumatoidea que iniciaron tratamiento con antiinflamatorios convencionales (n = 24).

## Resultados

Treinta siete pacientes dieron su consentimiento para participar. Once fueron excluidos por hematuria basal, 4 no concurren a la visita basal. La edad media fue 37,3 DS 8,2 (22 mujeres y 2 varones). El rango medio de evolución de la AR fue 60 meses (IC 12,5-96,2). Se analizaron 24 pacientes de los cuales 18 completaron el estudio, 2 sólo día 1, y 4 sólo días 1 y 15.

Diez pacientes quedaron asignados al grupo que recibió diclofenac y 14 naproxeno. Las características basales de ambos grupos de tratamiento fueron similares (edad, distribución por sexo, peso, altura, tiempo de evolución de la enfermedad y tipo de tratamiento para la AR).

### Parámetros bioquímicos sin discriminar antiinflamatorio recibido.

Los parámetros renales que mostraron un cambio significativo desde la visita basal (sin AINEs) y en controles posteriores (con AINEs) fueron: descenso del recuento plaquetario ( $p = 0,001$ ), aumento de kalemia ( $p = 0,045$ ), descenso de cloremia ( $p = 0,01$ ), aumento de recuento de hematíes en cámara por minuto ( $p = 0,001$ ) y aumento del porcentaje de acantocitos ( $p = 0,006$ ) en orina. Tanto la excreción urinaria de potasio como el GTTK descendieron entre la visita basal y el día 15 ( $p = ns$ ). Tabla 2.

### Parámetros bioquímicos comparativos entre naproxeno y diclofenac.

Cuando se analizaron las variables que habían presentado alteraciones, discriminando cada grupo de AINEs, la diferencia en el recuento plaquetario entre días 1 y 45 ( $p = 0,005$ ) y días 15-45 ( $p = 0,009$ ) y en el aumento de la kalemia entre días 1 y 15 ( $p = 0,04$ ) fueron significativos en los pacientes con diclofenac, mientras que las alteraciones en el recuento de hematíes en cámara por minuto ( $p = 0,007$ ) y en acantocitos ( $p = 0,031$ ) fueron significativos en pacientes que recibieron naproxeno, entre día 1 y 45 ( $p = 0,017$ ). En el grupo de pacientes con diclofenac hubo aumento de la hematuria pero no fue estadísticamente significativo ( $p = 0,06$ ).

El GTTK disminuyó en ambos grupos ( $p = ns$ ). El tamaño muestral necesario para detectar una diferencia significativa si realmente existía era de 18 pacientes por grupo de tratamiento y en kaluria era de 27 sujetos. No hubo diferencias en el resto de las variables estudiadas.

## Conclusiones

Se detectaron tempranamente (antes de los 45 días) alteraciones renales en pacientes con AR que no tuvieron comorbilidades y que comenzaron antiinflamatorios

convencionales. El tratamiento con AINEs produjo leve compromiso renal agudo clínicamente asintomático diagnosticado a través de un metódico análisis bioquímico especializado y técnicas agudas de clearance.

El primero se detectó como hematuria medida según el recuento de hematíes en cámara por minuto y se comprobó la presencia de acantocitos, el cual es patognomónico de lesión renal glomerular. Este hallazgo fue más frecuente en los pacientes tratados con naproxeno.

Con las técnicas agudas de clearance se evidenció un aumento en la kalemia en los pacientes que consumieron diclofenac, como así también disminución de la excreción urinaria de potasio y concomitantemente disminución del GTTK (en ambos grupos). A pesar de que estas diferencias no son estadísticamente significativas, probablemente debido al pequeño tamaño muestral, si estos pacientes padecieran procesos comórbidos (deshidratación, uso de drogas nefrotóxicas, etc.), la caída de la excreción renal de potasio y el GTTK sería abrupta con la consiguiente hiperkalemia, la cual es potencial causante de arritmia. Estas alteraciones a nivel de la excreción renal de potasio y el GTTK, ratifican la inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona, producido cuando se administran AINEs.

En sangre, los hallazgos más frecuentes fueron el descenso del recuento plaquetario antes de los 45 días y el aumento de la kalemia antes de los 15 días. Estas alteraciones fueron más frecuentes en el grupo de pacientes en tratamiento con diclofenac. No se realizaron mediciones postratamiento sin AINEs para comprobar persistencia de hematuria debido a que los pacientes aún necesitaban AINEs por actividad de su enfermedad.

En conclusión, el tamaño muestral fue adecuado para demostrar hematuria aguda al comenzar el tratamiento con AINEs pero fue insuficiente para investigar las alteraciones en el manejo del potasio. Sería de interés estudiar si los trastornos en el GTTK o en la excreción del potasio urinario se pronuncian clínicamente si además se requiere tratamiento con otros medicamentos que también modifiquen el transporte de potasio. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de monitorear los parámetros renales con cuidado en el paciente con AR que requiere AINEs por tiempo prolongado.

## Agradecimiento

Trabajo subsidiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Córdoba. Resolución rectoral n°1885/05.

## Bibliografía

1. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:242-7.
2. Boers M, Croonen AM, Dijkmans BA, et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:658-63.
3. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1675-9.
4. Saito T, Nishi S, Karasawa R, et al. An ultrastructural study of glomerular basement in rheumatoid arthritis patients with urinary abnormalities. *Clin Nephrol* 1995; 43:360-7.
5. Koseki Y, Terai C, Moriguchi M, et al. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 327-31.
6. Audisio MJ, Strusberg I, Orellana Barrera S, et al. "Costo directo semestral por artritis reumatoidea en pacientes que concurren a un hospital universitario". *Rev Fac Cs. Médicas* 2003; 60:35-41.
7. Laufer S. International Conference on inflammopharmacology. VIII. Side-effects of anti-inflammatory drugs symposium. *Exp Opin Investig Drugs* 2003; 12:1239-41.
8. Gaddi A, Cicero AFG, Pedro EJ. Clinical perspectives of anti-inflammatory therapy in the elderly: the lipoxigenase (LOX)/cicloxygenase (COX) inhibition concept. *Arch Gerontol Geriatr* 2004, 38:201-12.
9. Heinrich WL, Agodoa LE, Barret B, et al. Analgesic and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Disease* 1996; 27:162-5.
10. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther* 2000;7:63-74.
11. Strusberg AM, Strusberg I. Antiinflamatorios no esteroideos. Aspectos de Interés. En: Actualizaciones en Reumatología. Gutfraind E ed. Mc. Comunicaciones médicas SA. Bs. As. pp. 145-54.
12. Flower RJ, Moncada S y Vane J. Capítulo 29: Agentes analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios. Drogas empleadas en el tratamiento de la gota. En *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW y Murad F Eds. Panamericana. Bogotá. 7 edición. 1987.
13. Tolosa M, Massari P, Douthat W. Efecto del diclofenato sódico sobre el manejo del potasio en trasplantados renales. (Abstract) *Actas XVII Congreso de Trasplante Renal de América Latina y El Caribe*. Cuzco. Perú. 2003.
14. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
15. Abuelo J. The diagnosis of hematuria. *Ann Intern Med* 1983; 143:961-70.
16. Mallik N, Short C. The clinical approach to hematuria and proteinuria. En: Cameron JS, Davison A, Grunfeld JP, Kerr D (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical publication, Oxford 1999. pp 227-39.
17. Abuelo J. Proteinuria: diagnostic principles and procedures. *Ann Intern Med* 1983; 98:186-91.
18. Poulsen L, Morgensen C. Clinical evaluation of a test for immediate and quantitative determination of urinary albumin-to-creatinine ratio. *Diabetes Care* 1998; 21:97-8.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
20. Kamel KS et al. The transtubular potassium concentration in patients with hypo and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:309-15.