

RAM asociadas a medicamentos de venta directa. AINEs: Resumen de reacciones adversas renales y hepáticas.

Q.F. Nahum Vergara Salazar

1. RAM RENALES

Los AINEs son una causa importante de RAM renales, con estudios que indican que son responsables del 7% de los casos de fallo renal agudo en la población general, y de 35% de los casos de fallo renal agudo inducidos por medicamentos¹.

Las RAM renales de los AINEs ocurren como consecuencia de alteraciones en el sistema de regulación del flujo sanguíneo renal (Figura 1). Existen diversos mediadores que participan de este sistema, dentro de los cuales se encuentran las prostaglandinas. Los AINEs, al inhibir la síntesis de prostaglandinas, disminuyen el flujo sanguíneo glomerular en el riñón, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar daño renal agudo. Este riesgo es mayor en pacientes tratados con

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (tales como enalapril o captopril) o bloqueadores del receptor de angiotensina (tales como losartán o valdesartán), debido a que estos fármacos también alteran la regulación del flujo sanguíneo glomerular. Otros factores de riesgo que inciden en la frecuencia y severidad de estas reacciones incluyen diabetes, falla cardíaca, enfermedad renal de base y edad avanzada^{2,3}.

La capacidad de causar efectos nocivos sobre el riñón es una característica común a todos los AINEs, y depende tanto de la dosis administrada como del tiempo de exposición. El perfil de reacciones renales de los inhibidores selectivos de la COX-2 (tales como celecoxib y etoricoxib) es similar al de los AINEs no selectivos^{3,4}.

Pueden observarse diferencias en la magnitud de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas de

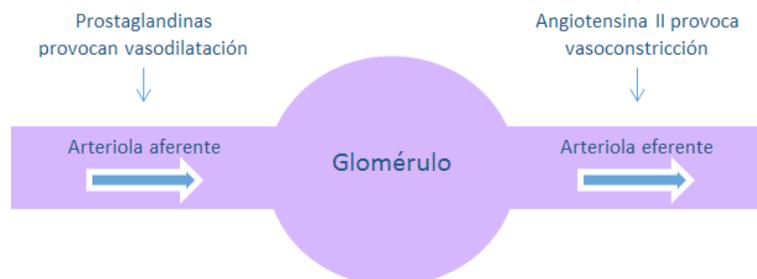


Figura 1.

Regulación del flujo sanguíneo en el riñón. En el riñón, la sangre ingresa al glomérulo a través de la arteriola aferente. En el glomérulo se realiza el filtrado de los productos de desecho de la sangre para su eliminación a través de la orina. Luego de ser filtrada, la sangre sale del glomérulo a través de la arteriola eferente, y vuelve a la circulación general. La presión sanguínea del glomérulo es regulada a través de la vasodilatación o vasoconstricción de las arteriolas aferentes y eferentes, lo cual es especialmente importante en estados de baja perfusión tales como fallo cardíaco congestivo, enfermedad renal crónica o enfermedad hepática. Estos mecanismos compensatorios evitan el desarrollo de daño renal agudo⁴.

los AINEs, las cuales inciden en su nefrotoxicidad. Ejemplo de esto es ketorolaco, un inhibidor extremadamente activo de la síntesis de prostaglandinas que tiene un alto potencial de generar daño renal si se utiliza por más de 5 días, particularmente si se administra por vía intravenosa. Este efecto es potenciado por la menor excreción de ketorolaco que se observa en pacientes con insuficiencia renal. En relación a los AINEs orales, indometacina es uno de los que tiene un mayor efecto sobre la función renal, mientras que el ácido acetilsalicílico es uno de los que tiene menor riesgo de alterar la función renal y de provocar fallo renal agudo⁵.

En pacientes con daño renal agudo inducido por AINEs se puede observar aumento de la creatinina en sangre, aumento del nitrógeno ureico en sangre, edema, fallo cardíaco congestivo, y fallo renal agudo. Puede presentarse nefritis intersticial aguda, generalmente luego de tratamientos prolongados con AINEs (6 a 18 meses). También se observa frecuentemente hiperpotasemia en estos pacientes, debido a que la disminución de la síntesis de prostaglandinas provocada por los AINEs disminuye la liberación de renina, lo cual resulta en una menor excreción de potasio^{1,4,6}.

El daño renal agudo no controlado o recurrente puede derivar en daño renal crónico, con fibrosis intersticial y atrofia tubular. En pacientes con enfermedad renal crónica, se ha asociado el consumo de AINEs con una mayor progresión de su enfermedad, y en estos pacientes el uso de AINEs también puede desencadenar episodios de daño renal agudo⁷.

En Chile, durante el año 2015 se recibieron 243 notificaciones de sospechas de RAM que afectaron al sistema renal, de las cuales 8 señalaban AINEs como fármacos sospechosos. Las notificaciones más reportadas fueron nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda y fallo renal agudo, con 2 notificaciones cada una. Los casos restantes fueron un reporte de anuria con mialgia y un caso de oliguria⁸.

Los reportes de sospechas de RAM renales por AINEs involucraron a 5 pacientes de sexo femenino y a 3 de sexo masculino. El paciente más joven afectado fue

un recién nacido de 1 día de vida, mientras que el de edad más avanzada ocurrió en un paciente de 71 años; en ambos casos se reportó insuficiencia renal aguda. El promedio de edad de los pacientes afectados fue de 41,7 años. El Gráfico 1 muestra la distribución de las edades de los pacientes afectados⁸.

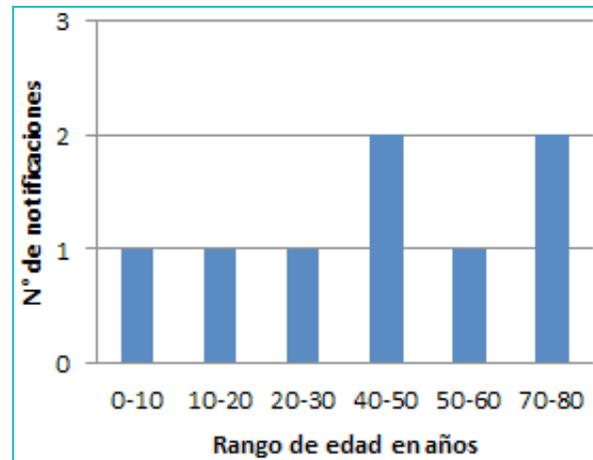


Gráfico 1.

Número de notificaciones de sospechas de RAM renales por AINEs reportadas el 2015 al Subdepartamento Farmacovigilancia, agrupadas por edad del paciente en años.

Considerando la seriedad de los casos reportados, 89 de las notificaciones de sospechas de RAM renales fueron clasificadas como serias, y 5 de éstas señalaron AINEs como fármaco sospechoso. Los casos serios se definen como aquellos en los que la RAM provoca la muerte, amenaza la vida, causa o prolonga la hospitalización del paciente, o deja secuelas. Ninguna de las sospechas de RAM renales a AINEs tuvo resultado de muerte^{8,9}.

2. RAM HEPÁTICAS

Tanto los inhibidores selectivos de la COX-2 como los AINEs no selectivos, pueden provocar daño hepático en muy raras ocasiones. Sin embargo, a pesar de la baja frecuencia de RAM hepáticas que presentan

los AINEs, el amplio uso de estos medicamentos en la población hace que constituyan, junto con los antibióticos, la principal causa de daño hepático inducido por medicamentos; se estima que alrededor de 10% de los casos de hepatotoxicidad inducida por medicamentos son causados por AINEs¹⁰.

La mayor parte de las RAM hepáticas de los AINEs son idiosincráticas, es decir, dependen primordialmente de las características individuales de cada paciente, que los vuelven más susceptibles a estas reacciones. Por esta razón, las reacciones idiosincráticas son en gran medida independientes de la dosis administrada, y pueden ocurrir tanto por idiosincrasias metabólicas del paciente como por reacciones de hipersensibilidad^{11,12}.

Una menor proporción de las RAM hepáticas a AINEs son dependientes de la dosis de medicamento administrada. Una excepción importante es el ácido acetilsalicílico, cuyas RAM hepáticas son en su mayoría dosis-dependientes¹¹.

Se piensa que la hepatotoxicidad de los AINEs ocurre debido a la generación de compuestos reactivos

en el hígado, provenientes del metabolismo hepático de los AINEs, o de un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno o nitrógeno (tales como radicales hidroxilo, peróxido y peroxinitrito) a nivel intracelular inducido por AINEs. Sin embargo, los mecanismos moleculares específicos implicados en la hepatotoxicidad de estos medicamentos es un tema que aún se encuentra en estudio^{11,13}.

La Tabla 1 muestra una lista de AINEs de amplio uso, y un resumen del patrón de daño hepático que se ha asociado a cada uno de ellos. En términos generales, las RAM hepáticas que se han descrito para los AINEs incluyen hiperbilirrubinemia, colestasis, aumento de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis aguda y crónica, ductopenia (desaparición de conductos biliares), necrosis hepática focal, ascitis y falla hepática fulminante. Los pacientes con daño hepático pueden presentar además signos inespecíficos tales como fiebre, náuseas y vómitos. Ibuprofeno es considerado uno de los AINEs con menor riesgo de hepatotoxicidad, el cual está asociado principalmente a daño hepatocelular con aumento de transaminasas y

Medicamento	Patrón de daño hepático	Mecanismo propuesto	Incidencia
Ácido acetilsalicílico	Hepatitis aguda y crónica Síndrome de Reye	Dosis dependiente Mayor en dosis altas	Baja
Diclofenaco	Hepatitis aguda y crónica Daño mixto y colestasis pura	Metabólico Inmunológico	Baja
Ibuprofeno	Hepatitis aguda, ductopenia	Metabólico	Baja
Naproxeno	Daño mixto y colestásico	Metabólico	Baja
Coxibs (ej. Etoricoxib)	Hepatitis aguda y daño mixto	Probablemente metabólico	Baja
Oxicamas (ej. Piroxicam)	Hepatitis aguda, necrosis masiva y submasiva, colestasis y ductopenia	Metabólico	Baja
Nimesulida	Hepatitis aguda, colestasis pura	Probablemente metabólico	Moderada

Tabla 1.

Patrón de daño hepático de los AINEs especificados. El daño es colestásico cuando la principal alteración de las pruebas de función hepática es la elevación de la fosfatasa alcalina, con niveles sanguíneos de transaminasas normales o levemente altos. En el daño hepatocelular la anomalía predominante es el aumento de las transaminasas. El daño mixto tiene características ambos tipos de daño^{10,14}.

a trastornos colestásicos, incluyendo ductopenia^{10,12}.

A diferencia de otros AINEs, en el caso del ácido acetilsalicílico el daño hepático puede ocurrir también como parte del Síndrome de Reye, un trastorno metabólico severo de la respiración celular que se caracteriza por encefalopatía hepática, acidosis metabólica, hipoglicemia, trastornos de la coagulación y azotemia (acumulación de compuestos nitrogenados tóxicos en la sangre). El Síndrome de Reye es una RAM del ácido acetilsalicílico que ocurre con mayor frecuencia en pacientes pediátricos, por lo que se recomienda evitar su uso en estos pacientes¹⁰.

En Chile, el año 2015 se recibieron 255 notificaciones de sospechas de RAM que afectaron al sistema hepático. De estas notificaciones, 3 reportaron al menos un AINEs como fármaco sospechoso. Los 3 pacientes afectados fueron mujeres, de 39 a 79 años de edad. Los AINEs involucrados fueron ketorolaco, condroitina con glucosamina, y etoricoxib. Las reacciones reportadas en cada uno de estos casos fueron aumento de enzimas hepáticas, heces pálidas y hepatitis, respectivamente. En este último caso, la hepatitis fue acompañada de náuseas y prurito. Solamente el caso de aumento de enzimas hepáticas fue registrado como serio, debido a que causó la hospitalización del paciente⁸.

CONCLUSIÓN.

Las reacciones renales y hepáticas a AINES ocurren con muy baja incidencia, pero debido al amplio uso de estos medicamentos en el país, constituyen un riesgo de salud pública presente a nivel nacional, como se evidencia en los reportes de sospechas de RAM que se han notificado al Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Conocer los riesgos renales y hepáticos de los AINES permite utilizar estos medicamentos de manera más segura, y de esta manera aprovechar sus efectos positivos, minimizando los negativos.

REFERENCIAS

1. Musu M, Finco G, Antonucci R, Polati E, Sanna D, Evangelista M, et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011; 15:1461-72.
2. Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw Hill Medical. 18th Ed. 2012; 2294-5.
3. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8(6): 669-81.
4. Pai A. Keeping kidneys safe: The pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc.* 2015; 55(1); e15-25.
5. Rifkin B, Perazella M. Analgesic therapy in patients with chronic kidney disease: A case-based approach. *Hosp Physician.* 2005; 43: 13-22.
6. Perazella M, Markowitz G. Drug induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(8): 461-70.
7. Plantiga L, Grubbs V, Sarkar U, Hsu C, Hedgeman E, Robinson B, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med.* 2011; 9(5): 423-30.
8. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 17/08/2016).
9. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N° 3. Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Chile; 2010.
10. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *2010; 16(45); 5651-5661.*

11. Kaplowitz N, DeLeve L. Drug-induced liver disease. Informa Healthcare. 2nd ed. 2007.
12. Unzueta A, Vargas H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2013; 17: 643-56.
13. Jessurun N, Puijtenbroek E V. Relationship between structural alerts in NSAIDs and idiosyncratic hepatotoxicity: An analysis of spontaneous report data from the WHO database. Drug Saf. 2015; 38; 511-5.
14. Musana K, Yale S, Abdulkarim A. Tests of Liver Injury. Clin Med Res. 2004 May; 2(2): 129-31.

