

FRACASO RENAL AGUDO ASOCIADO A DIURETICOS Y A ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Arenós, C., *Farmacéutica Residente*; García, A., *Farmacéutica Residente*; Herrero, A., *Farmacéutica Adjunta*; García, B., *Farmacéutico, Jefe de Sección*

INTRODUCCION

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos ampliamente utilizados cuya eficacia terapéutica y toxicidad dependen en gran parte de la reducción de la síntesis de prostaglandinas.

La toxicidad más frecuente es la de tipo gastrointestinal (dolor epigástrico, sangrado, úlcera gastrointestinal) y las reacciones de hipersensibilidad. La toxicidad renal se produce con mucha menos frecuencia, aunque han sido descritas distintas clases de nefrotoxicidad, como insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, necrosis papilar, hiperkalemia, retención de agua y de sodio con edema y síndrome nefrótico (1).

Se describe un caso de fracaso renal agudo (FRA) asociado al uso conjunto de diuréticos y AINEs.

DESCRIPCION DEL CASO

Paciente de setenta años de edad que ingresó por disnea y episodio de artritis gotosa aguda de un mes de evolución en tratamiento con indometacina 50 mg/12 horas por vía oral. Como antecedentes presentaba hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal leve, gota, aterosclerosis, EPOC, úlcera gástrica operada, edema de miembros inferiores y además diarrea por colchicina. La analítica al ingreso presentó los siguientes valores: creatinina, 1,7 mg/dl; K⁺ sérico, 5,1 mEq/ml; Na⁺ sérico, 142 mEq/ml; BUN, 39 mg/dl; ácido úrico = 11,9 mg/dl. Al ingreso se le pautó un diurético (amilorida + hidroclorotiazida), dipiridamol, isosorbide mononitrato, almagato y omeprazol oral. Para el tratamiento de la crisis gotosa se añadió diclofenaco a dosis de 50 mg i.m./día. A los cuatro días del ingreso presentó agravamiento de la insuficiencia cardíaca y respiratoria con hipertensión arterial. Se le pautó furosemida 40 mg/8 horas i.v. y captoprilo 12,5 mg/12 horas y se retiraron los

AINEs y el diurético oral. A las veinticuatro horas se agudizó el deterioro de la función renal con aumento de la creatinina sérica a 2,3 mg/dl e hiperpotasemia (6,3 mEq/ml). Presentó a la exploración signos de depleción de volumen con una diuresis de 700 cc/día. Se le retiró el captoprilo, se bajó la dosis de furosemida a 40 mg/12 horas por vía oral, se inició fluidoterapia i.v. y se añadió enema de poliestireno sulfonato cálcico. A los dos días se observó mejoría en la función renal, con una analítica y diuresis dentro de los valores habituales de este paciente.

COMENTARIO

Este es un caso ilustrativo de fracaso renal agudo por AINEs cuyo mecanismo más probable es una alteración hemodinámica relacionada con la inhibición de las prostaglandinas intrarrenales.

La regulación de la hemodinámica renal, con objeto de mantener un flujo sanguíneo y una velocidad de filtración glomerular adecuadas, se realiza mediante sustancias mediadoras cuyas acciones son contrapuestas. Por un lado, las prostaglandinas que ejercen efectos vasodilatadores a nivel renal, y por otro, la angiotensina II y la noradrenalina que producen vasoconstricción a nivel de las arteriolas renales.

En situaciones en las que existe una disminución del volumen circulante efectivo, como ocurre cuando se utilizan diuréticos, o en casos de insuficiencia cardíaca, existe una disminución del gasto cardíaco y un aumento en el tono simpático con aumento en la secreción de renina y angiotensina II, lo que produce vasoconstricción renal (2). Esto hace que las prostaglandinas jueguen un papel de protección renal en estas situaciones aumentando su síntesis y oponiéndose a las acciones vasoconstrictoras de estas sustancias. Los AINEs, al reducir la síntesis de prostaglandinas, producen una disminución en la velocidad de filtración glomerular y flujo plasmático renal cuando se administran a pacientes con disminución del gasto cardíaco.

El factor que desencadenó el FRA por AINEs fue probablemente la depleción de volumen circulatorio tras la administración de furosemida intravenosa que originó una disminución del funcionalismo renal con aumento

Correspondencia: Alicia Herrero. Unidosis Hospital General. Servicio de Farmacia. Hospital La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

Fecha de recepción: 6-4-1995.

en la creatinina sérica desde 1,7 hasta 2,3 mg/dl e hiperpotasemia desde 5,1 hasta 6,3 mEq/l. La furosemida, aunque utilizada como tratamiento del fracaso renal agudo, puede precipitar éste si se administra a pacientes con depleción de volumen, ya que la hipovolemia disminuye la perfusión renal.

Sin embargo, otros factores clínicos predisponentes parecen también haber intervenido en el agravamiento de la función renal de nuestro paciente: enfermedad renal preexistente (nefroangioesclerosis con insuficiencia renal leve), edad avanzada e insuficiencia cardíaca con edemas de miembros inferiores. Todas estas situaciones clínicas, que coincidieron en nuestro paciente, han sido identificadas como factores de riesgo para el desarrollo del fracaso renal agudo en pacientes que toman AINEs. Así, en un estudio seis de 24 pacientes que desarrollaron FRA por AINEs tenían insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y ocho eran mayores de sesenta años (3). Además, los AINEs al producir retención de agua y de sodio empeoran la función cardíaca y se oponen a los efectos de los diuréticos (4), pudiendo precipitar episodios de ICC.

El paciente recibió diclofenaco e indometacina debido a un ataque agudo de gota que no pudo tratarse con colchicina por presentar diarrea previa como efecto adverso. Tanto la indometacina (5, 6) como el diclofenaco (7) han sido asociados a FRA. Aunque con esta asociación de AINEs no se ha descrito FRA, sí que lo produce la combinación de indometacina con otro AINE, como el ibuprofeno (8).

Un aspecto que también ha recibido atención es el efecto que sobre la función renal tienen los diuréticos ahorradores de potasio cuando se combinan con AINEs. El triamtereno asociado a la hidroclorotiazida ha originado FRA reversible en sujetos normales y en combinación con indometacina ha inducido FRA en sujetos normales y en pacientes con riesgo de nefropatía por AINEs. Presumiblemente el triamtereno causa vasoconstricción renal que es contrarrestada por la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (9). Los AINEs pueden producir isquemia renal, impidiendo la síntesis de prostaglandinas renales. Nuestro paciente recibió, junto con los AINEs, una asociación de amilorid, un ahorrador de potasio similar al triamtereno, más hidroclorotiazida.

La hiperkalemia observada en nuestro paciente está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por la indometacina (10). Como se sabe, la

inhibición de las prostaglandinas disminuye la actividad de la renina y consecuentemente de la aldosterona, principalmente en individuos con insuficiencia renal.

Es importante identificar aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar FRA por AINEs con objeto de prevenir esta reacción adversa. En estos pacientes se aconseja el uso de AINEs que tengan menos efecto en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales (por ejemplo, sulindac). Además de resolver los problemas médicos que predisponen a esta complicación, es conveniente la monitorización de la función renal desde los primeros días de iniciar el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Clive D M y Stoff J S: *Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs*. N Engl J Med 1984; 310: 563-72.
2. Garella S y Matarese R A: *Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory agents*. Medicine 1984; 63: 165-81.
3. Blackshear J L, Davidman M y Stillman M T: *Identification of risk of renal insufficiency from non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Arch Intern Med 1983; 143: 1130-4.
4. Laiwah A C Y y Mactier R A: *Antagonist effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on frusemide-induced diuresis in cardiac failure*. Br Med J 1981; 283: 714.
5. Fawaz-Estrup E: *Reversible acute renal failure induced by indomethacin*. Arch Intern Med 1981; 141: 1670-1.
6. Chan X M: *Fatal renal failure due to indomethacin (letter)*. Lancet 1987; 2: 340.
7. Rubio J A y Téllez M J: *Fallo renal agudo y síndrome nefrótico asociado a tratamiento con diclofenaco*. Rev Clín Esp 1992; 191: 289-90.
8. Walshe J J y Venuto R C: *Acute oliguric renal failure induced by indomethacin: Possible mechanism*. Ann Intern Med 1979; 91: 47-9.
9. Favre L, Glasson P y Vallotton M B: *Reversible acute renal failure from combined triamterene and indomethacin: A study in healthy subjects*. Ann Intern Med 1982; 96: 317-20.
10. Findling J W, Beckstrom D, Rawsthorne L, Kozin F e Itskovitz H: *Indomethacin-induced hyperkalemia in three patients with gouty arthritis*. JAMA 1980; 244: 1127-8.