

Fracaso renal agudo asociado a antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores del enzima conversor de la angiotensina

J. A. Calviño, R. Romero, D. Novoa, D. Guimil, T. Cordal y D. Sánchez-Guisande
Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.

RESUMEN

Para evaluar la frecuencia, factores de riesgo, evolución y complicaciones del fracaso renal agudo asociado a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) e inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECAS) se han revisado 144 casos de insuficiencia renal aguda de causa médica, excluyendo los trasplantados renales, ingresados en nuestro Servicio desde enero de 1985 hasta octubre de 1996.

En 48 pacientes (33,5%), 21 hombres y 27 mujeres, de $68 \pm 12,7$ años se aplicaron tratamientos con AINES (17 pacientes) o IECAS (31 pacientes). La duración del tratamiento previo con estos fármacos se ajustó a una distribución bimodal con un máximo a los 7 días y otro a los 5 años. La forma de presentación más habitual (38%) fue el deterioro silente de la función renal, identificándose factores predisponentes tales como deshidratación, hipotensión arterial y uso de diuréticos en el 98%. Fue especialmente importante la presencia de insuficiencia renal previa (creatinina > 2 mg/dl) que se encontró en el 52% de los casos. Se detectó hiperpotasemia ($> 6,5$ mEq/l) en el 25% de los casos y fue preciso tratamiento sustitutivo con diálisis en el 29%. No hubo fallecimientos y el 63% de los pacientes recuperó completamente la función renal. En los tratados con IECAS se realizó arteriografía renal a 9 pacientes, evidenciándose estenosis significativa ($> 50\%$ de la luz vascular) en 6 de ellos.

En conclusión, dada su elevada prevalencia se debe considerar el riesgo de fracaso renal agudo en pacientes de edad avanzada con patología micro o macrovascular al instaurar tratamientos con AINES o IECAS, sobre todo si se asocian con estados de depleción de volumen, uso de diuréticos o si existe insuficiencia renal previa. Es aconsejable monitorizar la función renal y la kaliemia al principio y durante las primeras semanas de tratamiento.

Palabras clave: *Fracaso renal agudo. Antiinflamatorios no esteroideos. Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina. Hiperpotasemia.*

Recibido: 22-I-97.
En versión definitiva: 23-IV-97.
Aceptado: 25-IV-97.

Correspondencia: Dr. J. A. Calviño Varela.
Servicio de Nefrología.
Complejo Hospitalario Universitario.
Galeras, s/n.
15705 Santiago de Compostela.

ACUTE RENAL FAILURE RELATED TO NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATOR Y DRUGS AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS

SUMMARY

In order to evaluate the frequency, risk factors, course and complications of acute renal failure caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, we have reviewed 144 cases of non obstructive acute renal failure admitted to our Unit between January 1985 and October 1996. Renal transplant recipients were excluded.

Treatment with NSAIDs or ACE inhibitors was implicated in 48 cases (33,3%), 21 male and 27 female, with a mean age of 68 ± 12.7 years. The duration of previous treatment with these drugs conformed a bimodal distribution with one maximum at 7 days and another at 5 years. The most frequent presentation (37%) was silent decline in renal function. Predisposing factors like dehydration, hypotension and diuretics were identified in 98% of the cases. Of considerable importance was the presence of previous renal dysfunction (serum creatinine > 2 mg/dl) which was found in 52% of the patients. Hyperkalemia (> 6.5 mEq/L) was detected in 25% of the cases and renal replacement therapy with dialysis was required in 29%. There were no deaths and 63% of the patients recovered renal function completely. Contrast angiography was performed in 9 of the patients treated with ACE inhibitors and significant stenosis ($> 50\%$ reduction of the vascular lumen) was detected in 6 of them.

In conclusion, the risk of acute renal failure must be taken into account in elderly patients with micro or macrovascular renal lesions when therapy with NSAIDs or ACE inhibitors is established, particularly if associated with hypovolemia, diuretic treatment or previous renal function impairment. It is advisable to check renal function and kalemia at the beginning and at least during the first weeks of treatment.

Key words: *Acute renal failure. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. ACE-inhibitors. Hyperkalemia.*

INTRODUCCION

Entre los agentes farmacológicos que con más frecuencia se asocian a daño renal se incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECAS)¹⁻³. Los AINES se consideran un tratamiento seguro para el dolor y la fiebre y son ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas^{4,5}, mientras que los IECAS son empleados en muchas ocasiones como primera opción del tratamiento de la hipertensión arterial y en la insuficiencia cardíaca^{6,7}.

En condiciones normales ambos grupos de fármacos poseen pocos efectos adversos sobre la función renal, excepto en los casos poco frecuentes de nefritis intersticial, síndrome nefrótico y necrosis papilar⁸⁻¹⁰. En situaciones de baja perfusión renal, el filtrado glomerular se mantiene gracias a la vasodilatación de la arteriola aferente mediada por las pros-

taglandinas y a la vasoconstricción de la arteriola eferente mediada por la angiotensina II. En estas circunstancias, los AINES, al inhibir la formación de prostaglandinas, y los IECAS, al impedir la activación de la angiotensina II, interfieren con este mecanismo de defensa renal y originan un fracaso renal agudo funcional^{1,3,8}. Por lo tanto, en todas las situaciones clínicas en las que se produce isquemia renal bien sea por bajo flujo como en casos de aterosclerosis severa y la patología vascular renal, o bien por bajo volumen circulante, como en los casos de insuficiencia cardíaca, hepatopatía crónica y uso de diuréticos, estos agentes deben ser utilizados con especial precaución^{1,5}.

Hemos revisado los casos de fracaso renal agudo o crónico agudizado (FRA) ingresados en nuestro Servicio con el propósito de valorar la frecuencia, factores de riesgo, evolución y complicaciones de aquellos en los que estaban relacionados tratamientos con AINES o IECAS.

MATERIAL Y METODOS

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes ingresados en nuestro Servicio por FRA desde enero de 1985 hasta octubre de 1996, seleccionando los casos en los que se involucraron tratamientos con fármacos nefrotóxicos, a fin de identificar los relacionados con AINES o IECAS. Consideramos FRA al aumento de la creatinina plasmática desde la normalidad hasta niveles superiores a 2 mg/dl y en los pacientes con insuficiencia renal previa al aumento en más del 50% de su valor basal. Se han excluido los fracasos renales agudos de causa quirúrgica y los pacientes sometidos a trasplante renal por su especial condición de monorrenos.

Analizamos los siguientes factores:

1. Demográficos: edad y sexo.
2. Motivo de consulta y duración del tratamiento previo.
3. Factores de riesgo o agravantes: diuréticos (incluyendo clase) y otros nefrotóxicos. Hipotensión arterial: tensión arterial sistólica < 100 y/o tensión arterial media < 80 (según la fórmula TAM = TAD + (TAS - TAD)/3). Estado de hidratación, según criterios clínicos y analíticos (índice de BUN/Cr > 20). Hiponatremia (< 135 mEq/l). Hipoalbuminemia (< 3 g/dl). Diabetes mellitus. Insuficiencia cardíaca, según criterios clínicos y radiológicos. Hepatopatía crónica, según criterios clínicos, analíticos y etiológicos. Insuficiencia renal crónica de base, filiada según criterios clínicos, analíticos y etiológicos. Insuficiencia renal crónica de base, filiada según criterios clínicos y analíticos (creatinina plasmática > 2 mg/dl).
4. Complicaciones nefrológicas: hiperkaliemia (> 6,5 mEq/l y/o criterios electrocardiográficos de gravedad). Necesidad de diálisis. Nivel de deterioro de la función renal (medido por el pico máximo de creatinina plasmática en mg/dl).
5. Grado de recuperación de la función renal y tiempo de recuperación: se distinguieron 3 grupos: a) Recuperación completa: creatinina plasmática al alta hospitalaria < 2 mg/dl o similar a la basal en el caso de pacientes con insuficiencia renal crónica (< 1 mg/dl de diferencia). b) Recuperación parcial: mejoría notable de la creatinina, pero con niveles superiores a 2 mg/dl al alta hospitalaria o mayor que los niveles basales (> 1 mg/dl de diferencia) en el caso de pacientes con insuficiencia renal crónica. c) No recuperación: fallecimiento o recuperación insuficiente con necesidad de inclusión en programa de diálisis.
6. Arteriografía renal: en los tratados con IECAS se revisaron las arteriografías renales realizadas para valorar la presencia de estenosis significativas (> 50% de la luz vascular y/o presencia de dilatación postestenótica).

Para estudiar los factores de riesgo y su posible influencia en la irreversibilidad del FRA se realizó un análisis uni y multivariante con el programa estadístico SPSS 6.0, empleando los test de chi cuadrado, t de Student y regresión logística con un método Backward condicional.

RESULTADOS

Hemos detectado 144 pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica agudizada de causa médica. En 63 casos (43,7%) se han implicado tratamientos con fármacos nefrotóxicos, de los cuales 48 pacientes (33,3%) se relacionaron con AINES o IECAS. Diecisiete pacientes (11,8), 5 hombres y 12 mujeres, con una media de edad de $68 \pm 13,4$ años (32-89), se relacionaron con AINES, mientras que 31 pacientes (21,5%), 16 hombres y 15 mujeres de $68 \pm 11,9$ años (39-88), se relacionaron con IECAS.

Los motivos de consulta se detallan en la [tabla I](#), siendo el más frecuente el deterioro silente de la función renal. La duración del tratamiento osciló entre 4 días y 10 años, siguiendo una distribución bimodal con un máximo a los 7 días y otro a los 5 años. Entre los casos de rápida instauración se incluyeron 2 pacientes tratados previamente con indometacina, que fueron diagnosticados tras biopsia renal de nefritis intersticial aguda.

Los factores predisponentes asociados se describen en la [tabla II](#). Los más frecuentes fueron insu-

Tabla I. Forma de presentación del fracaso renal al ingreso.

Motivo de consulta (%)	AINES	IECAS	Global
Deterioro silente función renal.....	36	40	38
Alteraciones gastrointestinales.....	23	19	21
Hiperkaliemia	12	19	17
Síndrome urémico.....	23	6	12
Otros	6	16	12

Tabla II. Factores predisponentes implicados en el fracaso renal.

Factores de riesgo (%)	AINES	IECAS	Global
Insuficiencia renal crónica	47	55	52
Diuréticos	18	69	50
Hiponatremia	53	45	48
Deshidratación	53	42	46
Hipotensión arterial.....	53	39	44
Insuficiencia cardíaca	23	29	27
Otros fármacos	35	19	25
Diabetes mellitus	18	29	25
Hipoalbuminemia	18	19	19
Hepatopatía crónica	6	19	15

ficiencia renal crónica (25% nefroangiosclerosis, 15% nefropatía diabética y 8% nefritis intersticial crónica) y diuréticos (23% de asa, 15% proximales y 12% distales). Con frecuencia se asociaron varios factores de riesgo como se muestra en la [tabla III](#). En 73% de los casos se asoció a 3 o más factores.

Tabla III. Número de factores de riesgo identificados.

Factores de riesgo (%)	AINES	IECAS	Global
Ninguno	0	3	2
Uno	18	10	12
Dos	12	13	13
Tres	58	22	35
Más de tres	12	52	28

Como complicaciones nefrológicas se detectó hiperkalemia en el 25% de los casos. Aunque la kalemia era mayor tanto en los pacientes tratados con diuréticos distales ($6,4 \pm 1,75$ vs $5,4 \pm 1,34$ mEq/L) como en los que presentaban insuficiencia renal crónica ($5,8 \pm 1,49$ vs $5,2 \pm 1,32$ mEq/L), no se demostraron diferencias estadísticamente significativas. El 29% de los pacientes precisó diálisis. El pico máximo de creatinina plasmática fue $6,5 \pm 3,66$ mg/dl (2,2-19,4). Las medidas terapéuticas iniciales incluyeron la expansión de volumen en pacientes deplecionados y la retirada de fármacos. El grado de recuperación fue completo en el 63% de los casos y parcial en el 25%. El tiempo de recuperación fue de 13 días \pm 8,1 (4-30). No hubo fallecimientos, pero 6 pacientes (12%) que presentaban previamente insuficiencia renal crónica fueron incluidos en programa de diálisis por recuperación insuficiente. Al ingreso, estos 6 pacientes presentaban niveles plasmáticos significativamente diferentes de creatinina ($11,2 \pm 6,3$ vs $5,7 \pm 2,5$ mg/dl; $p < 0,001$), urea (297 ± 143 vs 222 ± 71 mg/dl; $p < 0,05$), sodio ($144 \pm 7,9$ vs $135,5 \pm 4,26$ mEq/l; $p < 0,02$), índice BUN/creatinina ($11,2 \pm 4,6$ vs $21,3 \pm 6,9$; $p < 0,02$) y prevalencia previa de insuficiencia renal (100% vs 45%; $p < 0,02$), comparándolos con aquellos con mejoría parcial o completa. Sin embargo, el estudio multivariante no demostró significación estadística para ninguno de los factores analizados.

En los pacientes tratados con IECAS se realizó arteriografía renal a 9 de ellos. En 6 se evidenció estenosis significativa en una o ambas arterias renales. Los 3 pacientes restantes presentaron más de 3 factores de riesgo, incluyendo diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica.

DISCUSION

Los AINES y los IECAS son fármacos muy útiles en el tratamiento del dolor o la fiebre y de la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca⁶⁻⁸. En general, poseen pocos efectos adversos a nivel renal, por lo que el riesgo relativo de nefrotoxicidad es bajo^{4,10}. Sin embargo, el amplio uso de estos agentes en pacientes de edad avanzada o con patología cardiovascular severa implicaría un número absoluto de afectados importante^{2,11}.

Así, tanto en nuestro trabajo como en otros estudios previamente publicados^{12,13}, ambos grupos de fármacos se involucraron en una gran parte de los casos de FRA de causa médica, incluso superior a los antibióticos, alcanzando el 33% en nuestra serie.

El fracaso renal agudo inducido por estos fármacos se caracteriza por cursar de modo asintomático, por lo cual la mayoría de las veces es diagnosticado al realizar análisis por otras razones^{5,14}. Los trastornos gastrointestinales acompañados de depleción de volumen fueron el segundo motivo de consulta más frecuente, sobre todo en pacientes tratados con AINES.

El FRA puede empezar días, meses e incluso años tras el inicio del tratamiento, dependiendo de los factores predisponentes asociados y de la susceptibilidad individual^{14,15}. En nuestro estudio, la duración del tratamiento siguió una distribución bimodal, con un máximo a los 7 días y otro a los 5 años.

Excepto en los casos de nefritis intersticial alérgica en relación con AINES (2 de los pacientes de nuestra serie que se relacionaron con indometacina), los casos de rápida instauración suelen iniciarse durante la hospitalización¹, asociados a situaciones graves de desbalance hidroelectrolítico con compromiso de la perfusión renal, como en casos de deshidratación, hipotensión arterial e insuficiencia cardíaca^{7,9,10,16}. En otras ocasiones, el FRA es precipitado por el seguimiento estricto de dietas hiposódicas, el uso de diuréticos^{5,17}, agentes hipotensores, laxantes y otros nefrotóxicos¹. Entre los factores de riesgo es particularmente importante la presencia de insuficiencia renal previa^{5,7} que se encontró en el 52% de los casos, si bien la existencia de más de un factor fue lo más habitual.

Se detectó hiperkalemia en el 25% de los pacientes, siendo ésta una complicación frecuentemente descrita cuando se administran estos agentes, sobre todo si se combinan con diuréticos distales y/o suplementos de potasio^{6,18,19} o si existe insuficiencia renal previa²⁰⁻²². Estos hallazgos, aunque presentes en nuestra serie, no alcanzaron significación estadística.

Al igual que en otros estudios^{7,9,14}, las medidas terapéuticas inmediatas incluyeron la expansión de

volumen de pacientes deshidratados junto con la retirada de AINES, IECAS, diuréticos y otras drogas potencialmente nefrotóxicas. No obstante, el FRA inducido por IECAS que ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva puede ser reversible tras la mejoría hemodinámica (aumento del llenado ventricular y de la tensión arterial media) sin necesidad de interrumpir el tratamiento con IECAS²³, circunstancia que, aunque frecuente no se nos planteó en ningún caso. El 29% de los casos no respondieron a estas medidas y fue preciso diálisis.

En nuestro caso, el pronóstico vital fue excelente ya que no hubo ningún fallecimiento, si bien la mortalidad puede alcanzar el 6-12% según las series^{2,13}. En cuanto al grado de recuperación de la función renal, el pronóstico es bueno, excepto en situaciones de hipoxia renal mantenida y fracaso renal post-isquémico, en las cuales la evolución es más desfavorable, sobre todo si existe insuficiencia renal previa¹³. En la insuficiencia cardíaca congestiva, Oster y cols.²⁴ consideran la hiponatremia (índice de deterioro hemodinámico y de activación del eje renina-angiotensina-aldosterona) como marcador de peor pronóstico, hallazgo que, aunque frecuente, no hemos podido evidenciar en nuestro estudio.

De todos modos, a pesar de poseer un pronóstico favorable, la prevención debe ser el objetivo fundamental. Por ello, es importante identificar y corregir a ser posible los factores de riesgo antes de iniciar tratamientos con AINES o IECAS^{2,13}. Es conveniente empezar a dosis bajas, monitorizando la función renal y la kaliemia al principio y al menos durante las primeras semanas^{25,26}.

El fracaso renal agudo en relación con IECAS sugiere fuertemente estenosis de la arteria renal bilateral o unilateral en monorrenos^{7,10}. Sin embargo, puede ocurrir en pacientes sin estenosis angiográficamente demostrable, sobre todo si se asocian varios factores de riesgo^{26,27}. Se debe considerar, por tanto, la posibilidad de enfermedad renovascular oculta en todos estos pacientes, sobre todo en aquellos de edad avanzada, diabéticos y con insuficiencia renal previa¹⁴. Desgraciadamente, debido al elevado riesgo de nefrotoxicidad que poseen las técnicas radiológicas con contraste en estas circunstancias^{1,13}, no siempre se realizan, por lo que muchos casos probablemente pasen inadvertidos.

En conclusión, hemos revisado los fracasos renales agudos ingresados en nuestro servicio durante los últimos 10 años en los que se implicaron tratamientos con AINES o IECAS. Su prevalencia es muy elevada y son la causa de FRA yatrogénico más frecuente. Se presenta en pacientes de edad avanzada con más de un factor de riesgo que origine isquemia renal. La forma de presentación más habitual es

el deterioro silente de la función renal, y la recuperación es la norma salvo cuando se produce en presencia de insuficiencia renal previa. Es aconsejable monitorizar la función renal y la kaliemia al menos al principio y durante las primeras semanas del tratamiento, sobre todo en pacientes de edad avanzada y en casos de patología micro o macrovascular.

BIBLIOGRAFIA

1. Abuelo JG: Diagnosing vascular causes of renal failure. *Ann Intern Med* 123: 601-614, 1995.
2. Davidman M, Olson P, Kohan J, Leither T, Kjellstrand C: Iatrogenic renal disease. *Arch Intern Med* 151 (9): 1809-1812, 1991.
3. Hoitsma AJ, Wetzels JF, Koene RA: Drug induced nephrotoxicity. Aethiology, clinical features and management. *Drug Saf* 6 (2): 131-147, 1991.
4. Whelton A: Renal effects of over-the-counter analgesics. *J Clin Pharmacol* 35: 454-463, 1995.
5. Delmas PD: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal function. *Br J Rheumatol* 34 (Supl. 1): 25-28, 1995.
6. Mignat C, Unger R: ACE-inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 12 (5): 334-347, 1995.
7. Toto RD: Renal insufficiency due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Miner Electrolyte Metab* 20 (4): 193-200, 1994.
8. Clive DM, Stoff JS: Renal syndromes associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 310: 563-572, 1984.
9. Schlondorff D: Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 44: 643-653, 1993.
10. Donker AJM: Nephrotoxicity of angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 31: 132-137, 1987.
11. Evans G, McDevitt DG, MacDonald TM: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM* 88 (8): 551-557, 1995.
12. Makdassi R, Andrejeak PF, Westeel PF, Schmit JL, Renaud H, Houhou S y cols.: Aethiology and prognosis of iatrogenic renal failure on the basis of a 6 year experience. *Nephrol Dial Transplant* 5: 660-661, 1990.
13. Kleinknecht D: Acute kidney failure induced by drugs or contrast media. *Rev Prat* 45 (13): 1633-1637, 1995.
14. Bridoux F, Hazzan M, Pallot JL, Fleury D, Lemaitre V, Kleinknecht D y cols.: Acute renal failure after the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 7: 100-104, 1992.
15. Murray MD, Brater DC: Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function. *Ann Intern Med* 112: 559-560, 1990.
16. Heidland A, Teschner M, Gotz R: Changes in renal function in heart failure and their modification by conversion enzyme inhibitors. *Klin Wochenschr* 69 (Supl.): 65-72, 1991.
17. Mandal AK, Markert RJ, Saklayen MG, Mankus RA, Yokokawa H: Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor induced acute renal failure. *Clin Nephrol* 42 (3): 170-174, 1994.
18. Howes LG: Which drugs affect potassium? *Drug Saf* 12 (4): 240-244, 1995.
19. Parish RC, Miller RJ: Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. *Drug Saf* 7 (1): 14-31, 1992.
20. Textor SC, Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC: Hyperkalemia in azotemic patients during angiotensin-converting enzyme inhibition and aldosterone reduction with captopril. *Am J Med* 73: 719-725, 1982.

21. Moore ML, Bailey RR: Hiperkalemia in patients in hospital. *N Z Med J* 102 (878): 557-558, 1989.
22. Shionori H: Pharmacokinetic drug interactions with ACE-inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 25 (1): 20-58, 1993.
23. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD: Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 106: 346-354, 1987.
24. Oster JR, Materson BJ: Renal and electrolyte complications of congestive heart failure and effects of therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Arch Intern Med* 152 (4): 704-710, 1992.
25. Aronoff GR: Nonsteroidal anti-inflammatory drug induced renal syndromes. *J Ky Med Assoc* 90 (7): 336-339, 1992.
26. Camaiti A, Del Rosso A, Federighi G: Acute renal failure caused by treatment with diuretics and ACE inhibitors in the absence of renal artery stenosis. *Minerva Med* 83 (6): 371-375, 1992.
27. Fluck RJ, Raine AE: ACE inhibitors in non-diabetic renal disease. *Br Heart J* 72 (Supl. 3): 46-51, 1994.